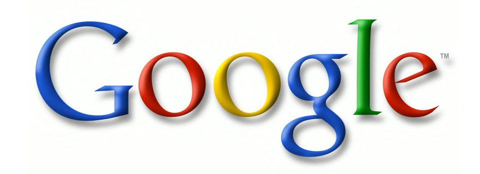
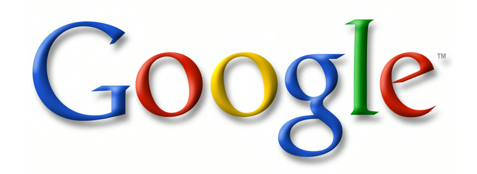
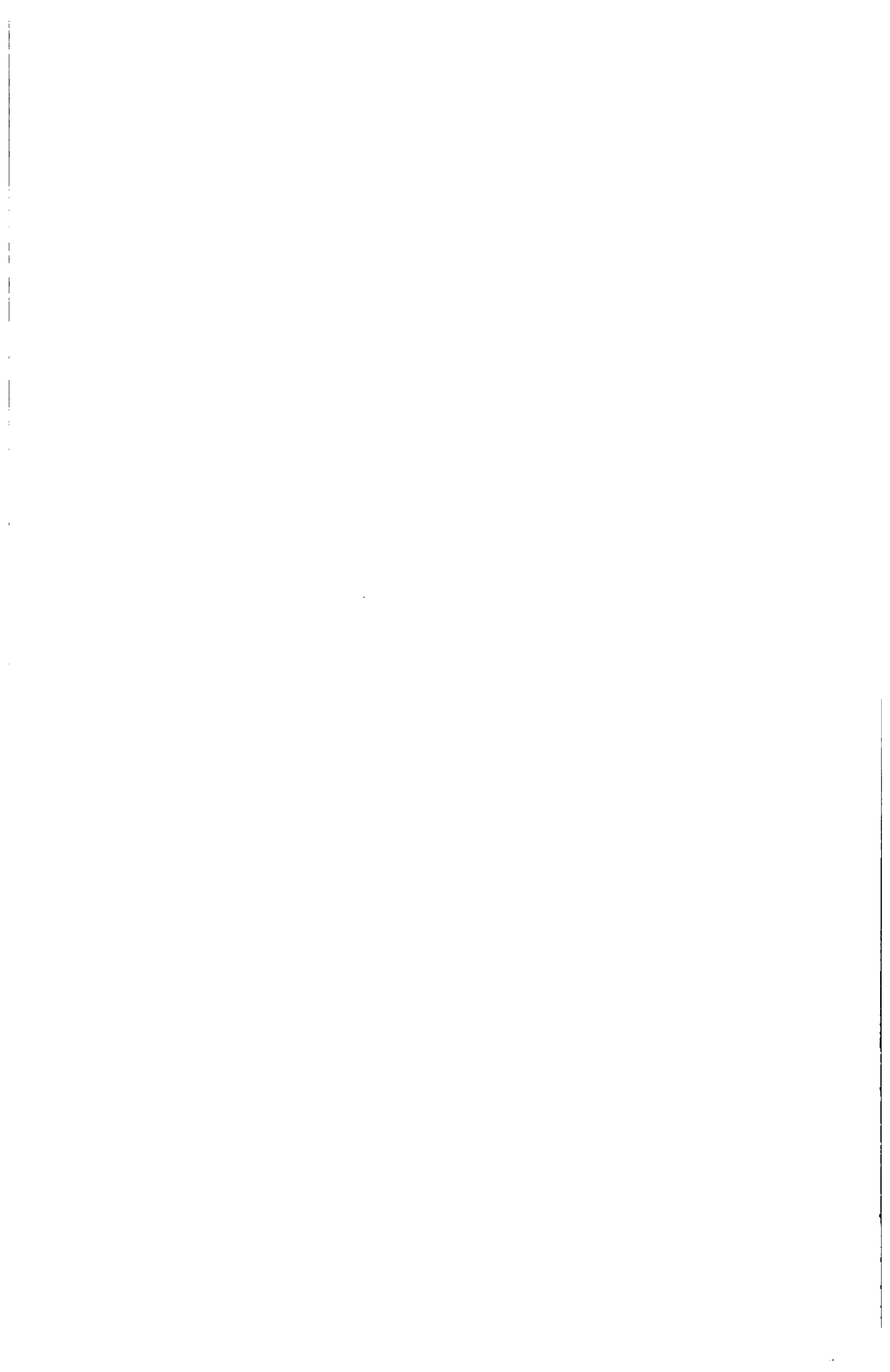



Google









ERGEBNISSE

DER

ALLGEMEINEN PATHOLOGIE

UND

PATHOLOGISCHEN ANATOMIE

DES

MENSCHEN UND DER TIERE.



G. H. Whipple
J. H. Hosp.
Sept '09

ERGEBNISSE

DER

ALLGEMEINEN PATHOLOGIE

UND

PATHOLOGISCHEN ANATOMIE

DES

MENSCHEN UND DER TIERE.

BEARBEITET VON

O. BUSSE, POSEN; K. TH. FAHR, HAMBURG; G. HERXHEIMER, WIESBADEN; P. KAESTNER, BERLIN; E. KÜSTER, HALLE A. S.; E. METSCHNIKOFF, PARIS; H. SACHS, FRANKFURT A. M.; E. SAUERBECK, BASEL.

HERAUSGEGEBEN VON

O. LUBARSCH UND **R. OSTERTAG**

PROFESSOR, VORSTAND DER PATHOL.-BAKTERIOL. ANSTALT AM KGL. KRANKENSTIFT IN ZWICKAU.

PROFESSOR DER HYGIENE AN DER TIERÄRZTLICHEN HOCHSCHULE IN BERLIN.

ELFTER JAHRGANG, I. ABTEILUNG. 1906.

ALLGEMEINE ÄTIOLOGIE.

MIT 5 TAFELN UND 18 TEXTABBILDUNGEN.

WIESBADEN.
VERLAG VON J. F. BERGMANN.
1907.

Druck der Kgl. Universitäts-Druckerei von H. Stürtz in Würzburg.

Inhalts-Verzeichnis.

Seite

A. Allgemeine Ätiologie.

A. ALLGEMEINE ÄTIOLOGIE.

1. Zur Ätiologie und pathologischen Anatomie der Syphilis.

Von

G. Herxheimer, Wiesbaden.

I. Zur Ätiologie der Syphilis.

Es ist merkwürdig, in welchem Gegensatz die Anstrengungen, welche aufgeboten werden, um die Ätiologie einiger gerade der häufigsten und wichtigsten Erkrankungen zu erforschen, zu den hierbei erzielten Resultaten stehen. Während im Frühling der bakteriellen Ära die Erreger einer grösseren Reihe der wichtigsten Krankheiten gefunden und auch später noch für eine Reihe menschlicher Erkrankungen und vor allem solche bestimmter Tiere die ätiologisch wichtigen Bakterien erforscht wurden, sind alle Bemühungen vergeblich geblieben, in das Dunkel der Ätiologie anderer und zwar gerade solcher pathologischer Zustände Licht zu werfen, welche dem Arzt am häufigsten begegnen. Hierher gehören die akuten Infektionskrankheiten wie Masern, Scharlach, hierher gehört die Syphilis. Fast erscheint es, als ob wir schon am Ende der bakteriellen Neuforschungen angelangt sind, als ob fast alles, was mit unseren Hilfsmitteln erkannt werden kann, schon erkannt ist, und schon ist die Forschung in ein benachbartes, noch jungfräulicheres Gebiet hinüber geglitten, das der Protozoenkunde, die uns bereits vor allem über die Erreger tropischer Erkrankungen wichtige Aufschlüsse gebracht hat.

Kaum irgendwo ist soviel Arbeitskraft vergeudet worden als in dem Streben, die Erreger zweier besonders wichtiger Erkrankungen festzustellen — des Karzinoms und der Syphilis. Während aber bei ersterem die Misserfolge schon deshalb nicht zu verwundern sind, weil aus theoretischen pathologisch-anatomischen Gründen gar vieles dagegen spricht, dass hier belebte spezifische Erreger überhaupt im Spiele sind, erscheint das vergebliche Ringen bei der Syphilis um so verwunderlicher. Ist doch deren infektiöse Natur von alten Zeiten her bekannt und längst experimentell begründet, reihen wir sie doch in die Gruppe der infektiösen Granulome neben die Tuberkulose und Lepra ein. Seit Villemins Tagen ist das Tierexperiment für die infektiöse Natur der Tuberkulose entscheidend gewesen, seit Koch der Tuberkelbazillus ein unumgängliches diagnostisches Hilfsmittel. Bei der Syphilis schlug alles fehl; dem experimentellen Arbeiten setzte sich eine unüberbrückbare Schranke entgegen, die Nichtübertragbarkeit auf Tiere, und alle sogenannten „Syphilisbakterien" erwiesen sich als nicht spezifisch. Und doch, wie enorm wichtig wäre als diagnostisches Hilfsmittel die Feststellung der Ätiologie gerade bei Syphilis. In wie vielen Fällen ist bei dem chamäleonartigen Charakter dieser Krankheit eine sichere klinische Diagnose unmöglich, wie vage nur ist bei dem keineswegs scharf umrissenen anatomischen und besonders histologischen Bilde unsere mikroskopische Kenntnis und Erkenntnis derselben. Da bedeuten denn zwei Ereignisse der letzten Jahre nach all dem vergeblichen Ringen der Jahrzehnte einen überaus hellen Lichtblick in erfolgreichere Zukunft. Einmal die sichere Erkenntnis der Übertragbarkeit der menschlichen Syphilis auf Affen und sodann das Auffinden eines nach der Ansicht der Entdecker zu den Protozoen zu rechnenden Lebewesens, das, nachdem sich alle Bakterienforschung vergeblich an der Syphilis versucht, jetzt zu Beginn der allgemeineren Erkenntnis der Protozoen als Erreger von Erkrankungen bei der Syphilis gefunden wurde und welches, ohne in seiner ätiologischen Bedeutung schon sicher bewiesen zu sein, doch sichere Hoffnung, dass wir auf dem rechten Wege sind, erweckt. Eine Reihe von Momenten nährte eine solche Hoffnung von Anbeginn der Bekanntgabe dieses Befundes an. Die meisten früheren „Syphilisbakterien"-Befunde hatten schon das gegen sich gehabt, dass ihre Finder bezw. Erfinder zum Teil schon bekannte Organismen wieder entdeckten, oder dass sie Dinge fanden, die nicht mit Bestimmtheit als belebte Wesen zu erkennen waren, oder dass sie, um ihre Anschauungen zu stützen, überhaupt Grundanschauungen der Bakteriologie stürzen zu müssen glaubten, und endlich, dass in einem Teil der Fälle die Erreger gleich einer ganzen Reihe wichtiger Erkrankungen, zu denen dann auch die Syphilis gehörte, gleichzeitig wie spielend entdeckt wurden, wobei

manchmal mit auffallender Schnelligkeit der ganze Werdegang des Erregers beschrieben werden konnte. Im Gegensatz hierzu flösste der Spirochätenbefund von vornherein Vertrauen ein durch seine grosse Bescheidenheit und etappenweise Erforschung und besonders auch durch die Autorität des ersten Protozoenkenners, die ihn deckte. Die Berufensten aber sind bei Nachforschungen zu den gleichen Resultaten gelangt und schärfer wie die Entdecker selbst für die ätiologische Bedeutung eingetreten. So befinden wir uns denn in der Syphilisfrage an einem Wendepunkt; eine Gewissheit ist noch nicht möglich, der morgige Tag kann sie oder aber auch das Gegenteil bringen; letzteres aber ist sehr unwahrscheinlich bei den bisher fast ganz übereinstimmenden Mitteilungen, und ersteres ist so bald leider auch kaum zu erwarten, da eine Reinkultur wohl nicht erzielbar ist und die Konstanz der Befunde zwar sicherere Basis schaffen — die auch jetzt schon eine immerhin ausreichende ist —, einen vollgültigen Beweis aber kaum erbringen kann. Und so dürfte denn, wenn ein absolut sicheres Urteil auch noch nicht möglich ist und Arbeiten über die Spirochäte fast täglich noch erscheinen, doch wohl ein Rückblick auf den jetzigen Stand der Frage schon erlaubt und erwünscht sein. Ohne dass dieser zusammenfassende Aufsatz also eine sichere Entscheidung dieser Frage mitteilen kann, soll er doch im Sinne einer freudigen Bejahung den Standpunkt der Zukunftshoffnung vertreten.

In diesem Kapitel über Ätiologie der Syphilis wollen wir vorher aber auf die vielen „Syphiliserreger", welche sich als solche nicht bewahrheiteten, noch erst einen kurzen Rückblick werfen. Eine solche Rückschau ist historisch berechtigt und interessant und wohl auch für „Neuentdeckungen" ganz wichtig. Ferner soll dies Kapitel die experimentellen Arbeiten über die Übertragbarkeit der Syphilis auf Tiere behandeln, zumal ja hier der schon erwähnte erste grosse Fortschritt zu verzeichnen ist, eine Vorbedingung für eine sichere Beweisführung des erregenden Agens. Und ferner soll noch ganz kurz ein Rückblick auf die hierauf fussenden therapeutischen Serumversuche gegeben werden.

Diese erste Abteilung vorliegender Abhandlung gliedert sich somit in folgende vier Kapitel:

1. Mikroorganismen (ausser Spirochaete pallida).
2. Spirochaete pallida.
3. Übertragungsversuche auf Tiere.
4. Serumversuche.

1. Bei Syphilis gefundene Mikroorganismen (ausser der Spirochaete pallida).

Literatur.

1. Albini, Ann. di. Oftalmol. Vol. 16. pag. 501.
2. Alvarez et Tavel, Arch. de Physiol. norm. et path. 1885. S. III. T. 6. pag. 303. Nr. 7.
3. Aufrecht, E., Zentr. der med. Wiss. 1881. 13. S. 228.
4. Andronico, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle. 1885.
5. Babes, Cornil et Babes, les bactéries. pag. 666.
6. v. Baumgarten, P., Jahresber. über die patholog. Organism. I. S. 97. Anm.
7. Barduzzi, Gaz. degli osped. 1884. Nr. 12. pag. 89.
7a. Derselbe, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle. 1884. pag. 79.
8. Bassereau, Traité des malad. de la peau. sympt. de la Syphilis. Paris 1852.
9. Beck, Disk.-Bemerkung. Wiener Derm. Ges. 25. I. 1899. Arch. f. Derm. 1899. Bd. 48.
10. Bermann, Arch. of Medec. New York 1880. pag. 263.
11. Biesiadecki, Wiener med. Wochenschr. 1872. S. 172.
12. Bienstock, Fortschritte der Med. IV. 6. 1886. S. 193.
13. Birch-Hirschfeld, Zentr. f. d. ges. Med. 1882. Bd. 20. S. 582.
14. Bricon, Progrès méd. 1884. pag. 735, 759 und 814.
15. Bitter, Sitzungsber. d. phys. med. Ges. zu Würzburg. 16. V. 1885. Virchows Arch. 1886. Bd. 106. S. 209.
16. Bonhoff, Sitzungsberichte der Ges. z. Förder. der ges. Naturw. Marburg 1904. S. 17.
17. Bruhlkens, Zeitschr. f. Parasitenkunde. 1870. Bd. 2.
18. Campana, Dei morbi sifilit. e vener. Genova 1889. Clin. dermatosif. d. r. Univ. di Roma. 1898. Jan.
18a. Derselbe, Clin. dermosif. d. r. Univ. di Roma. 1898. Januar.
18b. Derselbe, Monatsh. 1903.
19. Carrier, Journ. of cutan. and genitourin. Diseas. 1893. Vol. XI.
20. Clarke, Zentr. f. Bakter. 1895. Nr. 9, 10.
21. Chotzen, Viertelj. f. Derm. 1887. S. 109. Berliner Naturf.-Vers. 1886. S. 393.
22. Culter, Chicago med. Journ. and Esaminer. 1878. Bd. 37. S. 67.
23. Cornil, Vortr. in Acad. de méd. 4. VIII. 1885.
23a. Derselbe, Gaz. des hôpit. 1885. pag. 717.
23b. Derselbe, Bull. de l'Acad. de méd. 1885. Nr. 31.
24. Czaplewsky, Münchn. med. Wochenschr. 1897. S. 1192.
25. Darier, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1898.
26. Delbanco, Monatsh. f. prakt. Derm. 1903. Bd. 37. S. 198.
26a. Derselbe, Disk.-Bemerkung ärztl. Ver. zu Hamburg. 14. I. 1902. Ref. in Münchn. med. Wochenschr. 1902. S. 384.
27. Disse und Taguchi, Deutsche med Wochenschr. 1885. Nr. 48. S. 823.
27a. Dieselben, Deutsche med. Wochenschr. 1886. Nr. 14. S. 235.
27b. Dieselben, Zentr. f. Bakter. 1887.
27c. Dieselben, Deutsche med. Wochenschr. 1887. Nr. 4.
28. Doehle, Zentr. f. Bakter. 1892. Bd. 12.
28a. Derselbe, Münchn. med. Wochenschr. 1897. Nr. 41. S. 1131. Vortr. im phys. Ver. Kiel. 28. VI. 1897.
28b. Derselbe, Med. Klinik. 1905. S. 590.
29. Donné, Rech. micr. sur la nat. du mucus. et de la mat. des divers écoulements d. org. gén. urin. 1837.
30. Dominici et Leredde, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1898. pag. 884.

31. Doutrelepont und Schütz, Deutsche med. Wochenschr. 1885. Nr. 19. S. 320.
32. Doutrelepont, Vortrag auf der Strassburger Naturf.-Versammlung. Refer. in Deutsche med. Wochenschr. 1885. Nr. 47. S. 812 und Berliner klin. Wochenschr. 1885. Nr. 20. S. 819.
32a. Derselbe, Vortrag auf der Berliner Naturf.-Versammlung. Siehe Vierteljahrsschr. f. Derm. 1887. Bd. 19. S. 101.
33. Doyon, Ann. de Derm. 1884. pag. 223.
34. Duhot, Annal. policlin. Centr. 1903. Nr. 3.
35. Ehrmann, S., Disk.-Bemerkung. Wiener derm. Ges. 25. I. 1899. Arch. f. Derm. 1899. Bd. 48.
36. Ere and Lingard, Lancet. 1886. I. Nr. 15. pag. 680.
37. Ere, New York med. Journ. 1889. Jan. 26.
38. Ferrari, Giorn. ital. de mal. ven. et d. pelle. 1886. pag. 474.
39. Finger, E., Disk.-Bemerkung Strassburger Naturf.-Versamml. 1886. Tageblatt. S. 444.
39a. Derselbe, Med. Klinik. 1905. S. 1345.
40. Derselbe und Landsteiner, Arch. f. Derm. 1906. Bd. 78. S. 335.
41. Fouquet, Gaz. des hôpit. 1903. pag. 1153.
42. Fordyce, Inaug.-Dissert. Berlin 1888.
43. Fränkel, E., Deutsche med. Wochenschr. 1887. S. 1035. Nr. 48.
43a. Derselbe, Disk.-Bemerkung ärztl. Ver. Hamburg. 14. I. 1902. Siehe Münchn. med. Wochenschr. 1902. S. 384.
44. Freund, Münchn. med. Wochenschr. 1905. S. 1819.
45. Fülles, Inaug.-Dissert. Bonn 1887.
46. Fürth und Mannaberg, Strassburger Naturf.-Versamml. 1886.
47. de Giacomi, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte. 1885.
48. Giletti, Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle. 1885. pag. 265.
49. Gottstein, Fortschr. der Med. 1885. Nr. 14. S. 545.
49a. Derselbe, Fortschr. der Med. 1886. Nr. 7. S. 252.
50. Golasz, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1894. Nr. 11. Ref. Arch. f. Derm. 1895. Bd. 31. pag. 124.
51. Hallier, Zeitschr. f. Parasitenkunde. 1869. S. 180.
52. Hallopeau, Verhandl. des V. internat. Kongr. Berlin 1904.
53. Hochsinger, Naturf.-Versammlung Wiesbaden. 1887. Arch. f. Dermat. Bd. 42. S. 123.
54. Hoffmann, E., Disk.-Bemerkung in der Berliner ophthalm. Ges. 21. XII. 1905. Siehe Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 370.
55. Horand, La Syphilis. 1904. pag. 792.
55a. Derselbe, Lyon médic. 1904. Fevrier.
56. Jancke, Münchn. med. Wochenschr. 1905. S. 2183.
57. Joseph, M., und Piorkowski, Berliner klin. Wochenschr. 1902. S. 257 und 282, und 1904. Nr. 51.
57a. Dieselben, Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 50–52.
57b. Dieselben, Deutsche med. Wochenschr. 1905. S. 910.
57c. Dieselben, Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 36.
57d. Dieselben, Wiener klin. Wochenschr. 1903. Nr. 33.
57e. Dieselben, Naturf.-Versamml. Karlsbad. 1902.
58. Jullien et de Lisle, Vortr. in der Acad. de méd. de Paris. 2. VII. 1901. Siehe Journ. d. mal. cut. et syph. 1901.
59. Kahane, Zentr. f. Bakter. 1894. Bd. 15. S. 413 u. 629.
60. Kamen, Intern. klin. Rundsch. 1889. Nr. 23. S. 113.
61. Kaposi, Disk.-Bemerkung in der Kaiserl. Ges. d. Ärzte. Wien. 27. IV. 1900. Siehe Wiener klin. Wochenschr. 1900.
62. Kassowitz und Hochsinger, Wiener med. Blätter. 1886. Nr. 1, 2, 3, 4.
63. Klebs, E., Prager med. Wochenschr. 1878. Bd. 2. S. 41.

63a. Klebs, E., Arch. f. exper. Path. 1879. Bd. 10. S. 161.
64. Klemperer, G., Vortrag im Verein f. inn. Med. zu Berlin. 2. XI. 1885. Deutsche med. Wochenschr. 1885. Nr. 47. S. 808.
65. Klingmüller und Baermann, Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 766.
66. Klotzsch, Zeitschr. f. Parasitenkunde. 1870. S. 274.
67. Koch, Soc. méd. des hôp. 1882.
68. Koebner, Wiener med. Wochenschr. 1883.
68a. Derselbe, Disk.-Bemerkung Ver. f. inn. Med. 2. XI. 1885. Siehe Deutsche med. Wochenschr. 1885.
69. Kolisko, Wiener med. Blätter. 1886. Nr. 4 und 5.
70. Kopp, C., Referate in der Münchn. med. Wochenschr. 1886. S. 15 und 414.
71. Kraus, Fr., Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 41.
72. Kremer, Zentr. f. Bakter. 1896. Bd. 20. Nr. 2, 3.
73. Kuznitzky, Arch. f. Derm. 1899. Bd. 48. S. 65.
74. Laser, Münchn. med. Wochenschr. 1897.
75. Legrein, La Syphilis. III. H. 9. Sept. 1905.
76. Leistikow, Char.-Annalen. 1882. Bd. VII. S. 750.
77. Leloir, Progrès médic. 1885. Nr. 29.
78. Léon, Inaug.-Dissert. Berlin. 1901.
79. Leredde et Dominici, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1898.
80. Letnick, Wiener med. Wochenschr. 1883. Nr. 35.
81. Levi, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle. 1899. pag. 275.
82. Lewy, Inaug.-Dissert. Bonn. 1889.
83. Lichtheim, Disk.-Bemerkung auf der Strassburger Naturf.-Versamml. 1886. Siehe Tageblatt. S. 444.
84. De Lisle, Amer. Med. 1903. 19. Sept.
84a. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 486.
84b. Derselbe, Klin. therap. Wochenschr. 1902.
85. Lipschütz, Arch. f. Derm. Bd. 76. 1905.
86. Loeb, Dermat. Zentralbl. 1898.
86a. Derselbe, Dermat. Zentralbl. 1899.
87. Losdorfer, Vortr. in der K. Ges. d. Ärzte. Wien. 27. IV. 1900. Wiener klin. Wochenschr. 1900. S. 413.
88. Lostorfer, Vortr. in der K. Ges. der Ärzte. Wien. 26. I. 1872. Arch. f. Derm. 1872. Bd. 4. S. 115. Wiener med. Wochenschr. 1872.
89. Lustgarten, Wiener med. Wochenschr. 1884. S. 1389. Nr. 47.
89a. Derselbe, Innerer Kongr. Wiesbaden. 1885.
89b. Derselbe, Med. Jahrb. d. K. K. Ges. der Ärzte. 1885. S. 89.
90. Marcus, Ann. de Derm. 1885. pag. 746.
90a. Derselbe, Thèse de Paris. 1885.
90b. Derselbe, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1884. pag. 472.
91. Markuse, J., Vierteljahrsschr. f. Derm. 1888. Bd. 20. S. 343.
92. v. Marschalkó, Pester med. chir. Presse. 1891. Nr. 16. Ref. in Deutsche med. Zeitg. 1891. S. 549.
93. Martineau et Harmonic, Thér. contemp. Paris. II. 1882. pag. 817.
93a. Derselbe, Trib. méd. Paris. 1883. Vol. 15. pag. 19.
94. Matterstock, Sitzungsber. der phys.-med. Ges. zu Würzburg. 1885.
94a. Derselbe, Mitteil. aus der med. Klinik zu Würzburg. Bd. I u. II. S. 369.
94b. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1885. S. 837.
94c. Derselbe, Über Bakterien bei Syphilis. Bergmann 1886.
94d. Derselbe, Ver. f. inn. Med. zu Berlin. 16. XI. 1885.
95. Meurer, Prov. méd. 1888. Nr. 4.
96. Merk, Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 36.
97. De Michele e Radice, Giorn intern. di sc. med. 1892.
98. Morison, Wiener med. Wochenschr. 1883. Nr. 3.

98a. Morison, Prager med. Wochenschr. 1883. Nr. 13.
98b. Derselbe, Wiener med. Wochenschr. 1887. Nr. 13.
99. Mühlmann, Russk. Wratsch. 1906. Nr. 7.
100. Müller, H. F., Zentralbl. f. allg. Path. 1896. Bd. 7. S. 529.
101. Neisser, A., Disk.-Bemerkung auf der Strassburger Naturf.-Versammil. 1886. Siehe Tageblatt. S. 444.
102. v. Niessen, Der Syphilis-Bacillus. Wiesbaden, Bergmann. 1896.
102a. Derselbe, Petersburger med. Wochenschr. 1898. Nr. 43.
102b. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1898. Nr. 45.
102c. Derselbe, Wiener med. Wochenschr. 1899.
102d. Derselbe, Beitr. zur Syphilisforschung. I—VIII.
102e. Derselbe, Med. Klinik. 1905. S. 449.
102f. Derselbe, Klin. Woche. 1905.
102g. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. 1898. Bd. 23.
102h. Derselbe, Virchows Arch. 1897. Bd. 49. S. 138.
102i. Derselbe, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. XVI, XVII, XX.
102k. Derselbe, Verhandl. der Aachener Naturf.-Vers. 1900.
103. Neudorfer, St. Paul. med. Journ. 1900.
104. Obraszow, Petersburger med. Wochenschr. 1881. Nr. 30.
105. Orcel et Tallot, Lyon médical. 1894. Nr. 19.
106. Orloff, Wratsch 1887. Nr. 9—14.
107. Paltauf, R., Disk.-Bemerkung in der K. Gesellsch. d. Ärzte. Wien. 27. IV. 1900. Siehe Wiener klin. Wochenschr. 1900.
108. Pasini, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle. 1905. Heft 3.
109. Paulsen und Appel, Naturf.-Versamml. Breslau 1904.
110. Paulsen, Dermat. Zeitschr. 1901. S. 134.
110a. Derselbe, Vortr. im ärztl. Verein Hamburg. 4. X. 1904. Siehe Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 1906.
110b. Derselbe, V. Dermat.-Kongr. Berlin. 1904.
110c. Derselbe, Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 36.
110d. Derselbe, Deutsche med. Presse. 1904. Nr. 5.
110e. Derselbe, Vortr. im ärztl. Verein zu Hamburg. 24. I. 1902. Siehe Münchn. med. Wochenschr. 1902. S. 384.
111. Pfeiffer, Wiener Ärzte-Ges. 1902.
111a. Derselbe, Wiener klin. Wochenschr. 1903. Nr. 33.
111b. Derselbe, Naturf.-Vers. Kassel. 1903. S. 354.
111c. Derselbe, Wiener klin. Wochenschr. 1905.
112. Peschel, Zentralbl. f. Augenheilk. 1882. S. 313.
113. Petrone, Gaz. med. ital. lomb. 1884.
114. Pini, Giorn. ital. d. mal. ven. e. d. pelle. 1902. pag. 749.
115. Pisarewski, Viertelj. f. Derm. 1880. Bd. VII. Nr. 18 u. 19. S. 390.
116. Röscher, Med. Klinik. 1906. S. 36.
117. Rumpf, Die syphilitischen Erkrankungen des Nervensystems. 1887. S. 86.
118. Sabouraud, Ann. de l'Instit. Pasteur. 1892.
119. Salisbury, Americ. Journ. of med. scienc. 1868.
120. Schüller, Zentralbl. f. Bakt. 1900. Abt. I. Bd. 27. S. 516.
120a. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. 1902. Bd. 32. S. 342, 433, 489, 609.
120b. Derselbe, Dermat. Zeitschr. Bd. 10. H. 4. S. 333.
120c. Derselbe, Dermat. Zeitschr. Bd. 12. H. 1.
120d. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. 1905. Nr. 32.
120e. Derselbe, Münchn. med. Wochenschr. 1905.
120f. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1905. S. 1275.
120g. Derselbe, Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 40.
120h. Derselbe, Deutsche Ärzte-Zeitg. Berlin. 1905. H. 12.
121. Schütz, J., Münchn. med. Wochenschr. 1906. S. 543.

122. Schulze, F. E., Berliner klin. Wochenschr. 1905. S. 653.
123. Schulze, W., Berliner ophthalm. Gesellsch. 21. XII. 1905. Siehe Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 370.
123a. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 370.
123b. Derselbe, Zieglers Beitr. 1906. Bd. 39. H. 1. S. 180.
123c. Derselbe, Med. Klinik. 1906. S. 466.
124. Siegel, Abhandl. d. K. preuss. Akad. d. Wiss. 1905.
124a. Derselbe, Berliner med. Ges. 10. I. 1906. Siehe Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 163 und Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 110.
124b. Derselbe, Med. Klinik. 1905. S. 46 u. 94.
124c. Derselbe, Münchn. med. Wochenschr. 1905. S. 1321 u. 1384.
124d. Derselbe, Sitzungsber. d. Ges. naturforschend. Freunde. 1906. Nr. 1.
124e. Derselbe, Disk.-Bemerkung in der Berliner ophthalm. Ges. 21. XII. 1905. Siehe Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 370.
125. Smirnow, Wratsch. 1888. Nr. 13.
126. Sobernheim u. Tomasczewsky, Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 39. S. 1857.
127. Sowinski, Przeglad lekarski. 1904. Nr. 34.
128. Steingiesser, Cf. Fordyce. S. 17.
129. Sternberg, Wiener Ärzte-Ges. 1902.
129a. Derselbe, Naturf.-Versamml. Kassel. 1903. S. 357.
130. Swediaur, Traité complet. d. mal. vénér. 1817. T. I. pag. 79.
131. Texo, Soc. méd. des hôpit. 1889.
132. Thesing, Disk.-Bemerkung in der Berliner ophthalm. Ges. 21. XII. 1905. Siehe Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 371.
133. Tornery et Marcus, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1884. pag. 472.
134. Vajda, Wiener med. Wochenschr. 1872. S. 174 u. 197.
135. Vörner, Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 50. S. 897.
136. Wälsch, Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 36.
136a. Derselbe, VIII. Dermat.-Kongr. Serajewo. 1903. Siehe Deutsche med. Wochenschrift 1903. V.-B. S. 356.
136b. Derselbe, Arch. f. Derm. Bd. 68. 1903. S. 178.
137. v. Wasielewski, Med. Klinik. I. S. 446.
137a. Derselbe, Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 25.
138. Wechselmann, Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 219.
139. Weichselbaum, Wiener Derm. Ges. 25. I. 1899. Disk.-Bemerkung. Siehe Arch. f. Derm. 1899. Bd. 48.
140. Weigert, C., Deutsche med. Wochenschr. 1885. Nr. 51. S. 885.
141. Wedl, Sitzungsber. d. k. k. Ges. d. Ärzte zu Wien. 1872. (Disk.-Bemerkung vom 26. I. 1872.)
142. Winkler, Wiener klin. Wochenschr. 1897. S. 397.
142a. Derselbe, Arch. f. Derm. Bd. 44. 1898.
142b. Derselbe, Wiener Derm. Ges. 15. I. 1899. Siehe Arch. f. Derm. 1899. Bd. 48. S. 128.
142c. Derselbe, Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 12.
143. Winternitz, Disk.-Bemerkung Wiener derm. Ges. 25. I. 1899.
143a. Derselbe, Arch. f. Derm. 1899. Bd. 48.
143b. Derselbe, Disk.-Bemerkung Karlsbader Naturf.-Versamml. 1902. Verhandlungen. S. 495.
144. Zeissl, Wiener med. Presse. 1885. Nr. 48. Ref. in Arch. f. Derm. 1886. Bd. 18. S. 129.

Die Vorstellung, dass ein Virus die Syphilis bedinge, ist schon sehr alt; aber naturgemäss handelte es sich jahrhundertelang um vage Vorstellungen, nicht um direkte Anschauung.

Solche Gedanken aber lagen gerade bei der Syphilis sehr nahe, da ja ihr erstes Auftreten in Europa, von dem wir mit Bestimmtheit Kunde haben, sich in einer furchtbaren Epidemie in Neapel 1495 äusserte, die Ansteckungsgefahr also von Anbeginn an vor aller Augen lag. So schreibt C. Gilinno schon 1497 (zitiert nach Fouquet): „Il est une chose entre toutes que j'affirme, c'est que ce mal est contagieux." Trotz der Humoralpathologie folgender Jahrhunderte denken eine Reihe medizinischer Schriftsteller an ein belebtes Wesen als Erreger des „Morbus gallicus" oder „Morbus neapolitanus". Unter ihnen sind zu nennen Boerhave, Van Swieten zu Beginn des 18. Jahrhunderts, Astruc und Bourru einige Jahrzehnte später und im Jahre 1817 vor allem Swediaur (130). Letzterer sprach schon seine Vorstellung klar dahin aus, dass das syphilitische Virus auf gesunde Geschlechtsteile gebracht, sich durch Fermentation oder Assimilation vermehre, so hier Geschwüre hervorrufe und nun von den Lymphgefässen aufgenommen und so zu den nächstgelegenen Lymphdrüsen getragen werde. Eine schon merkwürdig exakte Vorstellung.

Inzwischen war seit 1778 auch die Übertragbarkeit des syphilitischen Virus nicht nur aus zahllosen Fällen geschlossen, sondern auch experimentell durch die berühmten Versuche Hunters bewiesen worden.

Im Anfange des 19. Jahrhunderts nun beginnt an Stelle der Spekulation die direkte Forschung zu treten, die ersten mikroskopischen Untersuchungen auf das hypothetisch geforderte Lebewesen.

Als der erste wohl weist Donné (29) in seinen „Recherches microscopiques sur la nature du mucus et de la matière des divers écoulements des organes génitaux urinaires" 1837 und in seinem „Cours de microscopie" 1844 auf direkte Beobachtungen hin. Er fand im Sekrete von Schankern und Bubonen, ferner im Balanitiseiter — nicht aber in Produkten des sekundären Stadiums — den schon von Müller beschriebenen „Vibrio lineola oder virgula". Mit richtiger Erkenntnis bezeichnet er aber denselben als wahrscheinlich nur akzidentell vorhanden. Wie auch Rille neuerdings betont, ist es interessant, dass dieser erste bei Syphilis gesehene Mikroorganismus, wenn er auch mit der Erkrankung nichts zu tun hat, ein Spirillum war. Cullerier glaubte an spezifische kleinste Tiere in den syphilitischen Geschwüren.

Man kann Fouquet (41) beistimmen, welcher mit dem Jahr 1852 in allen Untersuchungen über Syphilis eine scharfe Grenze zieht und somit in eine Epoche vorher und nachher einteilt. In jenem Jahre trennte Basserau (8) die harten und weichen Schanker voneinander, während zwischen diesen seit der Hunterschen Periode auch in den experimentellen Arbeiten keine Unterscheidung gemacht worden war. Diese zweite Epoche Fouquets — von 1852 bis zu unseren Tagen — können wir nun wieder in zwei Teile trennen, nämlich einmal bis zur Pasteur-Kochschen Ära, eine Zeit also, deren parasitäre Untersuchungen uns mangels der Technik nicht viel bedeuten können, und sodann die Untersuchungen der bakteriellen Zeit. Überschauen wir zunächst die erstere Epoche.

Die ersten genaueren Untersuchungen folgen erst über 30 Jahre nach der Mitteilung Donnés (29). 1869 stellt Hallier (51) im Blut von Syphilitikern einen Pilz fest, den er „Coniothecium syphiliticum" benennt und für den Erreger der Syphilis hält. Es sollte dies ein Micrococcus sein, der in rote Blutkörperchen eindringt, sich hier vermehrt und Vakuolen erzeugt. Im Jahre darauf beschreibt Klotzsch (66) angeblich Sporen im Blute von Syphilitikern und in den Schuppen bei Psoriasis palmaris. Bruhlkens (17) beschrieb im gleichen Jahre ebenfalls einen Parasiten und sodann Salisbury (119) seine „Crypta syphilitica".

Alle diese Beobachtungen scheinen bei den Zeitgenossen der Entdecker keine besondere Erregung hervorgerufen zu haben.

Zu einer grossen Diskussion gab dagegen die nächste Entdeckung in dieser Linie Veranlassung. 1872 hielt Lostorfer (88) in der Wiener Gesellschaft der Ärzte einen Vortrag, in welchem er die von ihm sogenannten „Syphiliskörperchen" bekannt gab.

Es sollten dies kleine glänzende Körnchen sein, welche im Blut von Syphilitikern, wenn die Präparate in der feuchten Kammer gehalten werden, nach 1 bis 4 Tagen auftreten, bis etwa den zehnten Tag bis zu über Erythrozytengrösse heranwachsen und dann nach Auftreten von Vakuolen in ihnen wieder verschwinden sollten. Diese Körperchen sollten Fortsätze haben und Bewegungen zeigen. Sie sollen sich in allen Stadien der Syphilis, dagegen in nichtsyphilitischem Blute nicht finden. Lostorfer (88) lässt die Frage offen, ob die Gebilde von vorneherein im syphilitischen Blute vorhanden sind oder sich in diesem aus noch unbekannter Genese erst entwickeln. In der anschliessenden Diskussion erklärte Wedl (141) diese Körperchen für Fetttröpfchen oder abgerissene Stücke Protoplasma und Neumann teilt mit, dass er die Lostorferschen Körperchen bei Nichtsyphilitikern ebensogut wie bei Syphiliskranken im Blute gefunden habe. Geber fand sie auch im Blute Varioloser und Gestorbener. Gegen Lostorfer wandten sich ferner Köbner (68), Biesiadecki (11) und Vajda (134).

Biesiadecki (11) fand die Körperchen auch, wenn auch erst später und in geringerer Zahl bei einer grossen Zahl anderer Erkrankungen, so Rheumatismus, Herzfehler, Arthritis, Morbus Addison etc. Um Fetttropfen handle es sich nicht, dagegen wohl um Niederschläge im Blute gelöster Substanzen. Nach Untersuchungen mit Stopczaniki hält er sie für Paraglobulinkörnchen und belegt dies mit ihrer Löslichkeit in schwachen Kochsalzlösungen und bei Durchleiten von Sauerstoff. Ein besonders grosses Geschütz physikalischer Überlegungen und chemischer Untersuchungen führte gegen die Deutung der Lostorferschen Körperchen als pflanzliche Mikroorganismen Vajda auf. Im Blute weicher Schanker, im leukämischen und im Blute Karzinomatöser fand er die Gebilde auch sehr schnell und zahlreich. Er leitet sie von zerfallenden Leukozyten ab. Im leukozytenärmeren Blut Normaler finden sie sich daher auch, aber seltener. Sie sollen aus einer eiweissartigen, wohl phloretinsauren amidverbindunghaltigen Substanz bestehen, seien weder Fett noch Mikroorganismen.

Damit waren die Gebilde beerdigt, um Jahrzehnte später wieder aufzuerstehen, so dass auch wir noch darauf zurückkommen müssen.

Es folgen die Untersuchungen von Klebs (63) aus dem Jahre 1878/79, welche die modernen bakteriologischen Forschungen nach dem Syphiliserreger einleiten.

Er untersuchte frische Objekte, Sekret und kleine Gewebsstückchen von exzidierten Sklerosen. Stets enthielten die Präparate äusserst zahlreiche, lebhaft bewegliche Körnchen und kurze Stäbchen. Die ersteren hatten einen Durchmesser von 0,5—1,0 μ, die letzteren eine Länge bis 2 μ bei einer Breite von gegen 1,0 μ, waren also ziemlich plump gebaut. Schon diese letzteren mit Eigenbewegung ausgestatteten Formen lassen sich in unzweifelhafter Weise als Organismen erkennen, auch der grösste Teil der Kugelchen erweist sich als solche, indem die Bewegungen durch die Entwickelung von Chloroformdämpfen vorübergehend oder bei längerer Einwirkung auch endgültig sistiert werden. Er kultiviert diese Mikroorganismen auf Gelatine, wobei sich die Stäbchen zu grossen spiraligen Massen zusammenlegen.

Klebs belegt sie mit dem Namen „Helikomonaden". Auch Tierversuche an Affen sowohl mit Teilen eines harten Schankers als mit der Kultur sollen positiv ausgefallen sein. Klebs schliesst aus seinen Ver-

suchen, dass die Syphilis auf manche Tiere übertragbar ist, dass sich bei der Syphilis gewisse Mikroorganismen finden, die sich kultivieren lassen und auf Tiere überimpft der menschlichen Syphilis ähnliche Veränderungen bei ihnen setzen. Culter (22) fand im gleichen Jahre wie Klebs im Blute Syphilitischer Dinge, die er für Sporen ansah, sowie ferner ein Myzel in harten Schankern.

Bermann (10) beschreibt in harten Schankern auch Mikroorganismen und zwar ähnliche wie Klebs, sowohl Kokken wie Bazillen; erstere in grosser Zahl in den Lymphräumen, letztere in den Arterien. Pisarewski (115) fand bei Sklerosen in den grösseren Lymphwegen runde Körnchen eingelagert in glasige homogene Bindesubstanz. Er hielt sie für ein Zoogloon. Neben den Kokken fand er die Klebsschen Stäbchen nicht. Aufrecht (3) gibt 1881 an, in sechs Kondylomen einen ziemlich voluminösen Coccus gefunden zu haben; er lag meist in Form von Diplokokken, manchmal auch in kurzen Ketten. Er färbte sich — sehr stark — mit 0,5prozentigen Fuchsinlösungen. Nach Quecksilberbehandlung oder in schon ulzerierten Kondylomen sollen sich die Kokken weniger finden. Im gleichen Jahre will Obraszow (104) ähnliche Mikrokokkenhaufen in indolenten Bubonen gesehen haben.

1882 beschreibt Birch-Hirschfeld (13) Bakterien, die er in Gummiknoten, besonders an der Grenze des Granulationsgewebes und der Nekrose fand. Es sollen Kokken und Stäbchen zum Teil frei liegen, letztere kurz, dicht aneinander gereiht, zum Teil in kleinen Haufen in den Zellen gelegen sein. Sie wurden in frischen ungefärbten, sowie an in Alkohol gehärteten Stücken nach Färbung in Fuchsin nachgewiesen.

Birch-Hirschfeld fand diese Bakterien in 12 Gummiknoten, ferner in breiten Kondylomen und Primäraffekten, nicht im Blut. Er glaubt, dass sich die von Klebs (63) und Aufrecht (3) gefundenen Mikroorganismen mit seinem vielleicht decken. Der Befund derselben, intrazellulär in Gummen, soll dafür sprechen, dass „diese Mikroorganismen in der Tat die Träger des syphilitischen Kontagiums sind“.

Spätere Autoren, so Lustgarten, Pasini, glauben, dass Birch-Hirschfeld fälschlicherweise Mastzellengranula für Mikroorganismen gehalten habe; ich entsinne mich aus persönlicher Unterhaltung, dass auch Weigert dies annahm.

1882/83 bringen Martineau und Harmonic (93) frisch exzidierte Sklerosen in Pasteursche Flüssigkeit. Nach 24 Stunden fanden sie in dieser neben Mikrokokken zwei Bakterienarten.

Es wurde von solcher Kultur einem Schwein in die Penisgegend eingeimpft; am nächsten Tag fanden sich dieselben Bakterien im Blut; nach einem Monat entstand am Bauch ein an ein papulo-squamöses Syphilid erinnernder Ausschlag. Einem anderen Schwein wurde Sekret eines harten Schankers injiziert; auch hier fanden sich die Bakterien im Blut und nach 14 Tagen ein einem papulösen Syphilid gleichender Ausschlag. Auch ein Affe wurde geimpft und er soll Schanker und selbst sekundäre Symptome aufgewiesen haben.

Peschel (112) (1882) fand im Eiter von Schankern Bubonen und im frischen Blut von Syphilitikern Bazillen, die er mit denen Birch-Hirschfelds identifiziert, doch meint er, die von diesem Autor beschriebenen Formen seien nur die Sporen des Bacillus. Peschel will noch nicht entscheiden, ob es sich hier nicht überhaupt um zufällige Verunreinigungen handelt. Leistikow (76) hatte im gleichen Jahre bei seinem Suchen nach Bakterien in syphilitischen Geweben keinerlei Erfolg.

Letnick (80) will (1883) in allen syphilitischen Produkten Mikrokokken gesehen und gezüchtet haben. Inokulationsversuche mit diesen gelangen nicht.

Petrone (113) hält von ihm gesehene Mikroorganismen für die von Klebs mitgeteilten.

Morison (98) glaubte zunächst auch Bakterien im Sekret von Sklerosen und Papeln nachgewiesen zu haben, die er für ätiologisch bedeutungsvoll hielt; später fand er sie aber auch in Ekzemen, Aknen etc., nimmt daher die Behauptung eines ätiologischen Zusammenhanges dieser Stäbchen mit Syphilis zurück.

Barduzzi (7) beschreibt 1884 im Inhalt eines Pemphigus syphiliticus zahlreiche Kokken, umgeben von einem gelatinösen Hof, welche sich oft so gruppierten, dass sie an Bazillenformen erinnern. Aus ihrer Menge will Barduzzi auf einen Kausalnexus mit Syphilis schliessen.

Marcus et de Tornery (133) fanden bei ihren Untersuchungen im Vulpians Laboratorium im Serum von Sklerosen und Papeln Mikrokokken.

So hatten diese ersten Jahre der bakteriologischen Ära zwar eine Menge Beschreibungen von Kokken und Bazillen gebracht, die von den Entdeckern mit der Syphilis in Zusammenhang gebracht wurden; aber keine von ihnen hat stichgehalten. Soweit überhaupt Mikroorganismen vorlagen, handelte es sich um Zufälligkeitsbefunde oder um banale Saprophyten, welche eingehenden Kontrolluntersuchungen nicht stichhalten konnten. Sie alle haben somit nur noch historisches Interesse.

Wir sind so an das Jahr 1884 angelangt. Der Tuberkelbacillus war gefunden; so mussten sich die Anstrengungen verdoppeln, auch den Erreger der jener so ähnlichen Erkrankung zu finden. Endlich scheinen diese von Erfolg gekrönt. Ende 1884 erschien die erste Mitteilung von Lustgarten (89), welche, durch den Namen Weigerts, unter dessen Leitung die Untersuchungen ausgeführt wurden, gedeckt, zum erstenmal allseitige Hoffnung auf den wirklichen Syphiliserreger und somit vielseitige Nachprüfung hervorrief. Es hat sich hieran

eine ganze Literatur angeschlossen und es liegt hier eine eigene Epoche in der Syphilisforschung vor, die aber auch wieder völlig ergebnislos endete.

Die erste Mitteilung Lustgartens (89) vom 22. II. 1884 berichtete über dem Tuberkelbacillus ähnliche Bazillen, die er in den zwei Initialsklerosen und in einem Gummiknoten gefunden. Die Bazillen, welche helle Stellen, wohl Sporen enthalten, liegen zum Teil in kleinen Gruppen meist in lymphoiden Zellen. Lustgarten verhielt sich hinsichtlich der ätiologischen Bedeutung der Stäbchen zunächst sehr zurückhaltend. Ganz kurz (3½ Wochen) nach dieser vorläufigen Mitteilung Lustgartens teilte Doutrelepont (31) seine mit Schütz gemeinsam schon vorher erhobenen Befunde in der Bonner Gesellschaft für Natur- und Heilkunde vom 15. XII. 1884 mit, welche mit denen Lustgartens übereinzustimmen schienen. Er fand in Schnitten einer Sklerose, zweier Kondylome, einer Papel und eines Gummiknotens Bazillen in Gruppen oder vereinzelt in Zellen oder freiliegend, welche auch den Tuberkelbazillen ähnelten, sich aber nach den Tuberkelbazillenfärbungen nicht färbten, dagegen mit Gentianaviolett darstellen liessen. Die grössere Arbeit Lustgartens stellt seine Ergebnisse genauer zusammen.

Er fand seinen Bazillus in 16 Fällen, darunter harte Schanker, Lymphdrüsen, nässende Papeln, Gummata, ferner im Sekret von Sklerosen und nässenden Papeln, nicht dagegen in zwei weichen Schankern. Der Bacillus schwankt in seiner Länge zwischen 3 und 7 μ und ist 0,25—0,3 μ breit; er enthält in der Mitte zwei bis vier helle Stellen — wohl Sporen. Diese Bazillen lagen stets in Wanderzellen. Die Bazillen finden sich besonders an der Grenze der Infiltrate gegen das gesunde Gewebe hin, aber stets in geringer Zahl. Sie sollen jedoch um so zahlreicher sein, je jünger das Infiltrat ist. Die Bazillen lassen sich von den Tuberkelbazillen unterscheiden: durch knopfförmige Anschwellungen an den Enden und S-förmig gekrümmte Formen, ferner besonders durch ihre Farbreaktionen.

Die Methode, seine Bazillen zu färben, wird nun von Lustgarten genau mitgeteilt. Er färbt mit Ehrlich-Weigertscher Gentianaviolettlösung 12—24 Stunden und noch zwei Stunden bei 40° C. Zur Entfärbung spült er in absolutem Alkohol ab und bringt die Präparate dann in 1½ % wässerige Lösung von hypermangansaurem Kali und sodann in reine Schwefelige Säure auf je einige Sekunden; diese zwei Prozeduren werden (drei- bis viermal) wiederholt, bis das Präparat entfärbt ist. Es wird dann in Alkohol entwässert etc. Gefärbt blieben die angeblichen Syphilisbazillen und Tuberkel- bezw. Leprabazillen. Zum Unterschied von letzteren entfärbten sich erstere schnell durch Säure. Kulturen gelangen nicht. Lustgarten spricht sich jetzt weit zuversichtlicher hinsichtlich der ätiologischen Bedeutung seiner Bazillen als Syphiliserreger aus.

Eine andere Färbemethode veröffentlicht Doutrelepont (31). Er färbt 1—2 Tage in wässeriger Gentianaviolettlösung, differenziert wenige

Sekunden in 6% Salpetersäure, sodann in 60% Alkohol und färbt in wässeriger Safraninlösung nach. Bis zum 20. Juli 1885 fanden Doutrelepont und Schütz die Bazillen in 9 Skleromen, 2 breiten Kondylomen, 5 Papeln und 1 Gummi, ferner im Sekret eines Primäraffekts der Oberlippe und von Plaques muqueuses. Kleine Haufen von Körnchen sieht Doutrelepont als Zerfallsprodukte der Bazillen an. Die Bazillen fanden sich in den Sekreten weit häufiger als in Schnittpräparaten. Leloir (77) fand in Schnitten mittelst dieser Methode die Lustgartenschen Bazillen ebenfalls.

Auch eine Reihe anderer Autoren sprachen sich zugunsten der Lustgartenschen Befunde aus, so Giletti (48), de Giacomi (47), Gottstein (49). De Giacomi gibt ein bequemes Verfahren für die Färbung der Bazillen in Ausstrichpräparaten an. Er färbt in Fuchsin (in der Wärme) und differenziert in verdünnter Eisenchloridlösung. Gottstein empfiehlt in seinem Referat über diese Methode dieselbe auch für Schnittpräparate. Die Bazillen sind dann nicht stets rot, sondern oft auch dunkelviolett gefärbt. Mit Anilinwasser-Gentianaviolett färbte Gottstein die Bazillen ebenfalls und zwar schwarzblau. Bei diesen Methoden wurden die Milzbrand-, Pyämie-, Pneumonie-, Typhusbakterien entfärbt; die Tuberkelbazillen widerstanden der Einwirkung der Eisenchloridlösung noch weit länger als die Lustgartenschen Bazillen — bis zu 24 Stunden. Gottstein fand in jedem untersuchten Schnitt 2—12 Bazillen.

Babes (5) sah die Lustgartenschen Bazillen in Schankern am Rande der kleinen Koagulationsherde in und zwischen den Zellen. Er färbte 24 Stunden in alkalischer Methylviolettlösung und entfärbte mit Brom. Baumgarten (6) erwähnt in seinem Jahresbericht für 1885, dass er in Initialsklerosen die Bazillen mit der Gottstein-de Giacomischen Methode nachweisen konnte, sie aber mittelst der Lustgartenschen Originalmethode vergeblich suchte.

Hatten so eine grössere Anzahl Autoren sich zustimmend zu den Lustgartenschen Befunden geäussert, so wurden doch noch 1885 die ersten Zweifel an der richtigen Deutung derselben rege durch einen Vortrag Cornils (23), in dem er zuerst auf die unter seiner Leitung ausgeführten Untersuchungen von Alvarez und Tavel (2) hinwies; diese erschienen dann auch bald darauf. Einerseits konnten diese Autoren in 8 Fällen von Syphilis in Schnitten den Lustgartenschen Bacillus nicht finden und unter 55 syphilitischen Sekreten nur in 33 Fällen, andererseits fanden sie morphologisch ganz die gleichen Bazillen auch in 3 Fällen von Ulcus molle, 1 Pemphigus und ferner 10mal unter 14 verschiedenen Proben in von normalen Menschen stammendem Smegma. Die Autoren modifizierten auch die Lustgartensche Farb-

methode und wandten die di Giacomische mit Erfolg an. Die Bazillen sollen sich auch nach der Tuberkelbazillenmethode färben lassen, nur bei der Säurebehandlung und besonders der nachfolgenden Alkoholbehandlung weniger resistent sein als der Tuberkelbacillus. Immerhin fassen die Autoren den Hauptsatz vorsichtig in die Worte zusammen: „Die Möglichkeit, dass es sich in den Lustgartenschen Befunden um eine Verwechslung mit diesem saprophytischen Bacillus handelt, ist nicht von der Hand zu weisen."

Kulturen waren mit Lustgartens Bazillen ebensowenig gelungen wie mit den Bazillen von Alvarez und Tavel. Zur Feststellung, ob beide Bazillen identisch seien oder nicht, waren also die Untersucher, welche jetzt naturgemäss diese Frage in grosser Zahl in Angriff nahmen, nur auf morphologische und tinktorielle Forschungen sowie auf etwaige Betonung der Konstanz der Befunde angewiesen.

Schon vor Bekanntgabe der ausführlichen Arbeit von Alvarez und Tavel hatte Doutrelepont (32) die vorläufigen ihr zugrunde liegenden Angaben Cornils (s. oben) in einem Vortrag auf der Strassburger Naturforscherversammlung bestätigen können. Auch er konnte in zwei Smegmen ebenfalls Bazillen finden, welche sich von den ja auch von ihm in zahlreichen syphilitischen Produkten (wenn auch nie so zahlreich wie von Lustgarten bezw. auch Fürth und Mannaberg [46]) gefundenen Bazillen kaum wesentlich unterschieden. Infolgedessen glaubte Doutrelepont, dass in Sekreten den Lustgartenschen Bazillen zunächst keine diagnostische Bedeutung zukomme. Züchtungen und Reinkulturen könnten aber doch noch Unterschiede zwischen beiden Bazillenarten erweisen und so allein ausschlaggebend sein.

In der Diskussion erwähnten Lichtheim (83) und Neisser (101), die Alvarez-Tavelsche Entdeckung beträfe mehr die Lustgartensche Färbemethode als seine tatsächlichen Befunde. Die Schnitte seien das Massgebende. Demgegenüber hebt Finger (39) hervor, dass es auffallend sei, dass auch (nichtinfektiöse) Gummata die Bazillen enthalten sollen.

Eine genauere Nachuntersuchung all dieser Verhältnisse auch noch aus dem Jahre 1885 stammt von Klemperer (64).

Ganz den Lustgartenschen Bazillen gleichende fand auch er in neun Fällen im Smegma praeputiale. Ebenso wie Alvarez et Tavel (2) konnte er die Bazillen nicht mit neutralem Eisenchlorid (De Giacomi), sondern erst nach Säurezusatz differenzieren. Auch die sonstigen Farbreaktionen, wie sie die französischen Forscher angegeben, bestätigt Klemperer. Ferner färbte er beide Bazillenarten in Briegers Thymolfuchsinlösung mit Differenzierung in Salzsäure. Aus vier breiten Kondylomen gewonnene Bazillen gleichen den Smegmabazillen vollständig. In zwei Plaques muqueuses konnte er solche nicht finden. Auch Schnitte von breitem Kondylom, Sklerose und Gummi wiesen solche nicht auf.

Klemperer macht auf kleine Farbunterschiede zwischen den Smegma- und den Lustgartenschen Bazillen aufmerksam — erstere sind weniger resistent gegen Alkoholentfärbung, dagegen resistenter gegen Säure —, fällt aber kein eigenes Urteil über Identität oder Nichtidentität.

In der Diskussion erwähnt Köbner (68a), dass er die Bazillen in Schnittpräparaten von Sklerosen nur in einem kleinen Bruchteil der Fälle, in Sekreten von hartem Schanker und breiten Kondylomen zwar häufiger, aber auch inkonstant gefunden; negative Ergebnisse hatte er bei Sekret aus der Tiefe der Plaques muqueuses und in Blutpräparaten. Köbner gibt an, dass in Ermangelung von Reinzüchtungen die Spezifizität der Lustgartenschen Bazillen nur zu erschliessen ist aus der Konstanz der Befunde ln allen syphilitischen Produkten und aus der Spezifizität der tinktoriellen Reaktion, dass sich aber beides als nicht zu recht bestehend erwiesen habe. Somit bleiben nur die Befunde der Bazillen in Schnitten. Da ist es nun aber merkwürdig, dass, wie dies auch schon Finger betont (s. o.), sie sich auch in Gummata fanden, (welche nach den Fingerschen Versuchen an Menschen als nicht mehr infektiös damals aufgefasst wurden). Dies sei einer der gewichtigsten Einwände gegen die Gleichwertigkeit jener Bakterien mit dem syphilitischen Virus.

Zeissl (144) untersuchte Schnitte von neun Sklerosen und einer nässenden Papel und konnte nur in einem Schnitte zwei Lustgartensche Bazillen, sonst nie solche nachweisen. Auch in Sekreten syphilitischer Erkrankungen sind sie nicht konstant. Er erklärt die Lustgartenschen Befunde für erschüttert.

Weigert (140) glaubt, dass bei den in Gummata gefundenen Bazillen Smegmabazillen ausgeschlossen sind und dass es sich wohl doch um spezifische Bazillen handelt. Dass manche Untersucher sie nicht gefunden haben, möchte er mit ihrer so ganz besonders schweren Darstellbarkeit und kleinen Zahl erklären.

Matterstock (94) datiert seine mit seinem Schüler Bitter zusammen ausgeführten Forschungen nach Mikroorganismen in syphilitischen Produkten schon bis Oktober 1884 zurück. In einem an Gerhardt gerichteten Brief, der im Anschluss an Klemperers Vortrag in dem „Verein für innere Medizin“ in Berlin verlesen wurde, berichtet er über seine Ergebnisse.

In Schnitten (etwa 300 Präparaten) fand er die Bazillen, aber mehr vereinzelt und (im Gegensatz zu Lustgarten) auch zwischen den Zellen. Auch im Sekret von Sklerosen, Papeln, Kondylomen fand er die Bazillen, in Gummen und im Blute dagegen nicht. Bei einer ersten Reihe von Kontrolluntersuchungen im Nasenrachensekret, Tonsillarpfröpfen, Cerumen, Sputis, Zahnbelag, Fäces, Eiter, Luft, Wasser etc. fanden sich die Bazillen nicht. Da die Bazillen aber auch in einem spitzen Kondylom allerdings

bei einem Syphilitiker gefunden wurden, da die antisyphilitische Behandlung ohne Einfluss auf die Bazillen blieb, da diese auffallende Polymorphie zeigten und besonders nahe den Genitalien atypische Formen aufwiesen, setzte er die Kontrolluntersuchungen fort. Nun fand er auch im Smegma (unter 100 untersuchten in $^3/_4$ der Fälle) und im Sekret zwischen spitzen Kondylomen auch bei Nichtluetikern Bazillen, die den Lustgartenschen gänzlich entsprachen. Die Färbungen waren bei beiden Bazillen die gleichen; Kulturen gelangen nicht.

Matterstock schliesst aus alledem, dass eine diagnostische Verwertung der Lustgartenschen Befunde somit unmöglich, die ätiologische Bedeutung seines Bazillus aber noch nicht erschüttert sei. Und dies, obwohl er selbst angibt, dass sich beide Bazillenarten weder morphologisch noch in ihren Farbreaktionen wesentlich unterscheiden! Eine Reihe kleinerer Modifikationen in der Färbung dieser Bazillen, die Matterstock angab, seien nur nebenbei erwähnt. Matterstock dachte an die Möglichkeit, dass die Smegmabazillen ihre Farbreaktion einem fettigen Medium verdanken möchten. Bienstock (12) züchtete nun andere Bakterienarten auf butterhaltigen Medien, bezw. verrieb die Bazillen mit Butter. Daraus, dass die so gezüchteten Bakterien nun gegen Entfärbungsmittel resistent sind, schliesst er, „dass zahlreiche, um nicht zu sagen alle Bakterien in Butter gezüchtet die Syphilisbazillenfärbung zeigen" und dass so der Nährboden, auf dem sich die Smegmabazillen befinden, ihnen diese Resistenz verleiht. Diesen Befund bestätigt auch Gottstein (49) und glaubt, dass für die Smegmabazillen ein lanolinartiger, von den mazerierten Epithelien abzuleitender Stoff in Frage kommt; er erklärt ihn aber anders wie Bienstock, indem er meint, die Smegmabazillen gäben ihre Reaktion im kausalen Zusammenhang mit ihrem Nährboden, die Syphilisbazillen im Gegensatz zu dem ihrigen.

Die oben erwähnten Untersuchungen Matterstocks und Bitters wurden weitergeführt von letzterem (15). Er beschreibt die Morphologie aller in Frage stehenden Bazillen ausserordentlich genau und unterscheidet acht verschiedene Formen dieser Smegmabazillen, zu denen er die Lustgartenschen rechnet. Jede einzelne Form ist morphologisch different, jede hat ihren Lieblingssitz und prävaliert oft über die anderen. Auch kleine tinktorielle Unterschiede bestehen zwischen den einzelnen Formen. Reinkulturen schlugen völlig fehl.

Doutrelepont (32) gibt in einer weiteren Arbeit Farbversuche mit den Lustgartenschen Bazillen bekannt. Am besten bewährt hat sich ihm eine Färbung mit wässeriger Methylviolettlösung oder Thymolviolett und Entfärbung nach de Giacomi (47) mit Liquor sesquichlorati und Alkohol.

Doutrelepont fand die Bazillen in drei Sklerosen des Präputium, einem breiten Kondylom und einem Gummiknoten der Dura. Aus dem Auffinden der Bazillen in allen Körperteilen und ihrem Fehlen in nichtsyphilitischem Gewebe sowie ihrer charakteristischen Gruppierung schliesst

er, dass sie trotz der Ähnlichkeit mit den Smegmabazillen mit Syphilis in irgend einem Zusammenhange stehen. Die geringe Zahl an Bazillen und die oft negativen Befunde will er mit dem Fehlen einer sicheren Methode erklären.

Dieser Anschauung, dass diese Bazillen etwas mit Syphilis zu tun haben, schliesst sich auch Rumpf (117) an. Fränkel (43) fand die Bazillen in der Trachea und der Thyreoidea bei einem Fall von Syphilis dieser Gegend, Albini (1) in der Tränendrüse einer Syphilitischen, Orloff (106) in einer wohl syphilitischen Kniegelenks-Neubildung. Doutreleponts Schüler Fülles (45) spricht sich in seiner Dissertation zugunsten der ätiologischen Bedeutung der Lustgartenschen Bazillen aus. Unter der Leitung Lassars prüfte Fordyce (42) in seiner Dissertation die Bazillen bei Syphilis etc. Er verwandte zur Färbung der Lustgartenschen und Smegmabazillen hauptsächlich die Kühnesche Methode. Unter 28 syphilitischen Sekreten hatte er 15mal positive Resultate, aber fast stets nur bei solchen aus der Genitalsphäre. Auch im Smegma fand er die Lustgartenschen Bazillen. Einen diagnostischen Wert kann er also Bazillenbefunden in den Deckglaspräparaten nicht beilegen, hält es aber für möglich, dass die im Gewebe gefundenen mit dem pathologischen Prozess zusammenhängen.

Eine grössere Arbeit „über den jetzigen Stand der Syphilis- und Smegmabazillenfrage" veröffentlichte 1888 Markuse (91). Er untersuchte besonders Sekrete.

Unter 23 Sklerosen wiesen nur 10 Bazillen auf, unter 57 Papeln und breiten Kondylomen nur 43, unter 19 Papeln der Mundschleimhaut 1, unter 8 Produkten der Tertiärperiode keines. Ferner fanden sich die Bazillen aber unter 12 Fällen von Ulcus molle und 3 von Balanitis je einmal, unter 8 Fällen nichtsyphilitischer Erosionen viermal. In von 20 Fällen stammendem Smegma fanden sie sich stets. Von der Lustgartenschen, di Giacomischen (die wenig günstig war) und der Alvarezschen Methode gab letztere die besten Resultate.

Eine Unterscheidung der Smegma- und Syphilisbazillen soll dadurch tinktoriell möglich sein, dass nach Anilinwasserfuchsinfärbung letztere durch 35 bis 40 Sekunden einwirkende Salpetersäure völlig entfärbt sind, erstere die Farbe länger behalten. Markuse schreibt: „Aus alledem folgt, dass die Identität der Smegma- mit den Syphilisbazillen nicht bewiesen ist, dass es vorläufig aber auch nicht möglich ist, mit Bestimmtheit die Lustgartenschen Bazillen als den Träger des Syphilisgiftes anzusehen."

Zu etwa dem gleichen Resultat kommt in seiner Dissertation Lewy (82), ein Schüler Doutreleponts. Auch er will beide Bakterienarten besonders nach ihrem Verhalten zu chemischen Agenzien trennen können, wenn auch nicht jeden einzelnen Bacillus, und glaubt, dass die Lustgartenschen Bazillen in irgend einem Verhältnis zur Syphilis

stehen, besonders da sie mitten im Gewebe in Zellen eingeschlossen gefunden werden.

Kamen (60) betont, dass er bei einem hereditär luetischen Kinde in den syphilitischen Produkten die Lustgartenschen Bazillen gefunden, dass diese sich aber nach Einleiten der Quecksilberkur vermindert hätten und dann verschwunden seien. Auch Texo (131), ferner Campana (18) halten eine ätiologische Bedeutung des Lustgartenschen Bacillus für möglich.

Carrier (19) untersuchte sehr zahlreiche syphilitische Produkte, ohne einen dem von Lustgarten beschriebenen gleichenden Bacillus finden zu können. Ebenso wandte Sabouraud (118) bei syphilitischen Produkten die Lustgartensche Färbung an, ohne je dessen Bazillen zu finden. In einem Falle fand er zwar mit dieser Methode Bazillen, aber die Erkrankung stellte sich später als Tuberkulose, die Bazillen als Tuberkelbazillen heraus. Er vermisst in den Lustgartenschen Angaben Meerschweinchenversuche, um den Einwand, dass etwa Tuberkulose vorgelegen, zu entkräften. Eine ähnliche Möglichkeit hatte im Anschluss an den oben erwähnten Fränkelschen Fall (in dem Mischinfektion vorlag) für diesen schon v. Baumgarten (6) hervorgehoben.

Zum Schlusse seien noch zwei italienische Arbeiten genannt, diejenige von De Michele und Radice (97) aus dem Jahre 1892, welche unter 64 syphilitischen Beobachtungen den Lustgartenschen Bacillus 45mal fanden, und die kurze Angabe in dem Sammelreferat Pasinis (108) von 1905, dass er mit der Lustgartenschen, Doutrelepontschen, di Giacomischen und Gottsteinschen Methode den Bacillus in verschiedenen syphilitischen Geweben, aber stets vergebens gesucht habe; dagegen habe er mit der Lustgartenschen Methode Tuberkelbazillen schön färben können.

Kurz erwähnen will ich noch, dass die Smegmabazillen-Reinzüchtung ausser in einem Falle Doutreleponts früher nie gelang, dass diese aber sodann (1897) zuerst Laser (74) und dann Czaplewski (24) glückte. Es konnte somit festgestellt werden, dass diese Bazillen auch ohne einen fetthaltigen Nährboden hohe Resistenz gegen Entfärbung durch Säuren aufweisen, dass diese also von der Leibessubstanz der Bazillen selbst abhängt. Fränkel (43) leugnete allerdings später, dass es sich bei diesen Reinzüchtungen um Smegmabazillen gehandelt habe. Ohne auf weitere, die Smegmabazillen selbst betreffende bakteriologische Arbeiten eingehen zu wollen, erwähne ich nur, dass ich weitere diese Bazillen als „Syphiliserreger" betreffende Arbeiten in der Literatur nicht aufgefunden habe.

Überblicken wir diese Ära der Lustgartenschen Entdeckung, so sehen wir aus der Zahl der Arbeiten, welchen Staub sie aufgewirbelt.

War sie doch die erste Entdeckung auf diesem Gebiete — und ist es bis 1905 geblieben —, die zunächst allseitig zuversichtliche Hoffnung erweckte, den Syphiliserreger mit all seinen wichtigen Konsequenzen in Händen zu haben. Aber nur wenige Monate blieb diese Hoffnung eine feste. Mit der Entdeckung des Smegmabacillus musste sie wanken. Lange wurde trotzdem um die Möglichkeit gekämpft, es handle sich nicht um die gleichen Bazillen und der Lustgartensche Bacillus sei doch der echte Syphiliserreger. Wir sehen aus obiger Zusammenstellung, wie man mangels Reinkulturen weder das Eine noch das Andere mit Bestimmtheit behaupten konnte; fast alle Autoren bleiben in der Mitte und neigen nur mehr nach der einen oder anderen Seite subjektiven Empfindungen folgend. In allen Arbeiten fast findet sich zum Schlusse die Hoffnung auf das Gelingen von Reinzüchtungen und somit die endgültige Entscheidung ausgesprochen. Auch ein Analogon zu der jetzigen Epoche in der Syphiliserforschung.

Also nur Konstanz in syphilitischen Veränderungen, Fehlen in allen anderen Geweben konnte entscheiden. Erstere fand sich nun aber durchaus nicht, und die Kontrolluntersuchungen wurden bald erschüttert durch das Auffinden der Smegmabazillen, von denen sich die Lustgartenschen Bazillen nicht mit Sicherheit trennen liessen. Somit konnte nur noch das Auffinden der Bazillen in Schnitten, besonders in Gummen weit von den Genitalien entfernt die Hoffnung nähren, es läge doch der Syphiliserreger vor. Aber ihr Befund gerade in den wenig (damals für überhaupt nicht kontagiös gehaltenen) ansteckenden Gummiknoten musste eher gegen als für die ätiologische Bedeutung der Bazillen sprechen; nur allzu viele Untersucher vermissten die Bazillen nun aber in ihren Schnitten; in vereinzelten Fällen wurde der Verdacht rege, es möchten Verwechselungen mit Tuberkelbazillen vorgelegen haben. So schwand denn auch der Glaube an den Lustgartenschen Bacillus allmählich und die Hoffnung, in dieser Richtung weiter zu kommen, wurde offenbar aufgegeben. Umsonst aber war diese Periode nicht; sie hat vor unangenehmen Enttäuschungen in der Folgezeit bewahrt, denn sie hatte die Skepsis gegen sogenannte „Syphiliserreger“ naturgemäss erhöht; sie warnt auch heute noch vor allzu schneller Sicherheit und zeigt die Wege der Kontrolluntersuchungen. Die Geschichte der sogenannten Syphilis- und Smegmabazillen hat auch noch als praktisch wichtiges Resultat das Auffinden dieser letzteren gezeitigt und diese sind bei der Ähnlichkeit mit Tuberkelbazillen für die Vermeidung von Fehlschlüssen aus der bakteriologischen Untersuchung von Urinen etc. von grösster Bedeutung.

Dieser Misserfolg der Lustgartenschen Bazillen schreckte aber nicht ab. Zur Zeit dieser und seitdem — also in den letzten zwanzig

Jahren — sind eine grosse Reihe anderer Bakterien als „Syphiliserreger" beschrieben worden, von denen sich keiner auch nur auf kurze Zeit allgemeine Anerkennung verschaffen konnte. Von ihnen soll jetzt die Rede sein.

Schon 1885 veröffentlichten Disse und Taguchi (27) von Japan aus Befunde von Mikroorganismen bei Syphilis.

Sie beschrieben Bazillen nebst deren Sporen, die sie im Sekret primärer Indurationen und breiter Kondylome, ferner im Blute von Syphilitikern gefunden. Zum Teil lagen sie in Leukozyten. Der Bacillus war züchtbar und beweglich, bildete Sporen und wies eine Hülle auf. Für Kaninchen, weisse Mäuse, Hunde, Schafe ist er pathogen. An der Impfstelle soll eine leichte Verhärtung erscheinen; die Bazillen mit ihren Sporen treten im Blute auf; sie sind dann wieder kultivierbar und übertragbar. Bei trächtigen Tieren gehen sie auch auf die Jungen über. Bei einem solchen soll eine Verkäsung des Uterus und der Plazenta, bei zwei zwei Monate nach der Impfung getöteten Kaninchen sollen Gummiknoten und in einem Bronchus ein käsiger Knoten gefunden worden sein; auch in diesen fanden sich jene Bazillen.

Disse und Taguchi lassen es noch dahingestellt, wie der von ihnen gefundene Bacillus sich zu den Lustgartenschen verhält.

In einer zweiten Mitteilung von 1886 kommen Disse und Taguchi (27a) auf diesen Bacillus zurück.

Seine Länge beträgt 0,0018 mm, die Breite etwas weniger als die Hälfte; seine Enden sind abgerundet und stärker gefärbt; das Mittelstück ist heller. Diese Bazillen werden daher leicht für Kokken gehalten. Sie gruppieren sich zu Ketten und Haufen und sind nach Gram färbbar. Die Bazillen sind beweglich. Individuen mit spitzen Enden sollen Übergangsformen zwischen den Sporen und den fertigen Bazillen repräsentieren.

In einem Referat über diese Arbeit bemerkt Kopp (69), dass die von Disse und Taguchi beschriebenen Bazillen mit den von Aufrecht (3) und Birch-Hirschfeld (13) mitgeteilten identisch sein möchten.

Fordyce (42) erwähnt in seiner Dissertation, dass unter Lassars Leitung Steingiesser (128) auch im Blute Nichtsyphilitischer die gleichen Mikroorganismen fand, ferner dass er bei Impfungen auf Kaninchen diese Disse-Taguchischen Bazillen im Blute der Tiere ohne Störung des Allgemeinbefindens in grosser Zahl sah. Offenbar sehr schnell wurde dieser neue Syphiliserreger beerdigt und Disse (27c) gab ihn auch schon im nächsten Jahre auf und optierte für einen Coccus, mit dem er auch bei Kaninchen, Hunden und Schafen Syphilis, ja sogar durch Vererbung erzielt haben wollte.

Marcus (90) beschreibt in seiner These als Erreger der Syphilis einen Coccus, der sich mit Gentianaviolett leicht färbte. Es sollen oft 7—10 nebeneinander liegen, oft intrazellulär. Besonders zahlreich fanden sie sich in Primäraffekten. Es liessen sich Reinzüchtungen anlegen, aber Tierexperimente verliefen negativ.

1886 beschreiben Eve und Lingard (36), Kassowitz und Hochsinger (62), sowie Ferrari (38) „Syphiliserreger".

Die erstgenannten englischen Autoren halten einen Bacillus für spezifisch, den sie in syphilitischen Produkten und im Blute gefunden und in fünf Fällen (davon zweimal aus Blut) auf Blutserum züchteten. Er färbt sich mit Humboldtrot nicht, dagegen nach der Lustgartenschen Methode. Eve hatte diesen Bacillus schon 1884 in einer Vorlesung vor dem Royal College of Surgeons im Primärulcus, in Lymphdrüsen und im Sekret von Ulcera gezeigt. Eve und Lingard fanden denselben im ganzen in mindestens 12 Primäraffekten, 3 indurierten Lymphdrüsen, 2 Gummata etc. Auch in Schnitten sahen sie diesen Bacillus in Lymphspalten des Primäraffekts besonders zahlreich, zum Teil vereinzelt gelegen, zum Teil in Gruppen. Ferner fanden sie ihn in Lymphkapillaren und grossen hellen Zellen, in den Lymphdrüsen in Lymphozyten, in Gummen besonders am Rand der Infiltration. Impfungen auf Affen verliefen sowohl mit Kulturmaterial als mit Schanker- und Geschwürsmaterial ergebnislos.

Kassowitz und Hochsinger fanden bei fünf hereditär syphilitischen Kindern in vielen Geweben und zwar in pathologisch veränderten besonders in den Gefässen und in deren Umgebung Kokken. Aus ihrer Lagerung an der Oberfläche roter Blutkörperchen, im blossgelegten Korium und in Lungenalveolen wird ihr Sauerstoffbedürfnis gefolgert. Es soll sich bei diesen Kokken nicht um Streptococcus pyogenes handeln, da jede Eiterung fehle, auch nicht um den Fehleisenschen, da dieser nach seinem Entdecker nicht in Gefässen liege. Charakteristisch für ihren Coccus, den Kassowitz und Hochsinger zur Syphilis in irgendeine Beziehung setzen, soll Farbreaktion, kettenförmige Anordnung und Beziehung zu Gefässen sein. Schon acht Tage darauf entgegnete Kolisko (68), dass er in zahlreichen Fällen diese Kokken nicht fand und dass es sich bei Kassowitz und Hochsinger wohl um eine sekundäre Eiterinfektion mit dem Streptococcus pyogenes gehandelt habe, da dieser auch ohne dass eine Eiterung sich findet aus dem Blute züchtbar sei. Er leugnet daher jede ätiologische Bedeutung dieses Coccus für die Syphilis. Zwar versuchten Kassowitz und Hochsinger noch einmal ihre Befunde zu verteidigen, aber Kolisko konnte im Anschluss daran mitteilen, dass es ihm gelungen sei, aus dem Leberblut eines der in Frage stehenden Fälle den Streptococcus pyogenes zu züchten und so seine Übereinstimmung mit den in der Leber gefundenen Kokken zu erweisen, dass es sich somit also um eine Sekundärinfektion mit diesem gehandelt habe. Auch Chotzen (21), der anfänglich an die Bedeutung dieser Kokken geglaubt, bezweifelt später den Zusammenhang dieser Kokken mit der Syphilisinfektion; für

den tödlichen Ausgang könnten sie ja eine gewisse Bedeutung haben. Hochsinger gab diese Auffassung später selber zu.

Ferrari (38) sah zwar in syphilitischen Veränderungen der Haut und Schleimhaut nichts von Bazillen, will dagegen vereinzelt solche in Spermatozoen gefunden haben und ferner eine grosse Menge derselben in Diplokokkenform in Lymphzellen der Placenta. Er vertritt den Standpunkt, dass dieser „Streptococcus syphiliticus" im Samen Syphilitischer enthalten sei und durch die fötale Zirkulation mit Leukozyten in die mütterliche Placenta gelange.

1887 beschreiben Disse und Taguchi (27b), wie bereits oben erwähnt, an Stelle ihrer früheren Bazillen einen Coccus als Syphiliserreger. Carmelo Androniko (4) findet im selben Jahre mit der Ehrlichschen und Weigertschen Methode in breiten Kondylomen Bakterien, deren Züchtung ihm gelungen sein soll und welche, auf Kaninchen und Hunde überimpft, diesen eine Erkrankung beigebracht haben sollen, die der Autor für Schanker — sekundäre Symptome traten nicht ein — hielt.

1889 lässt Cutter (22) die alte „Crypta syphilitica" Salisburys (s. oben) wieder aufleben und will sie zur Diagnose der Syphilis verwerten.

v. Marschalkó (92) beschreibt 1891 Bazillen, die er in Primäraffekten, Papeln, Kondylomen und Sekret syphilitischer Ulcera gefunden und durch Überfärbung mit alkalischer Methylenblaulösung und Nachbehandlung mit konzentrierter wässeriger Vesuvinlösung (wobei die Bazillen im Gegensatz zu den Smegmabazillen blau erscheinen) gefärbt hatte. Die Entscheidung über ihre ätiologische Bedeutung behält er der Zukunft vor.

1894 züchten Orcel und Tallot (105) aus dem Blut Sekundärsyphilitischer verschiedene Mikroorganismen, von denen sie ein Bakterium für die Entstehung der Syphilis verantwortlich machen wollen. In diesem Jahre berichtet Golasc (50) über einen dem Tuberkelbacillus ähnlichen Bacillus, den er bereits 1888 in nicht ulzerierten syphilitischen Vegetationen und 1890 in Blut und Pusteln gefunden. Er züchtet ihn in wässeriger Nukleinlösung aus dem Blut als sehr polymorphen Bacillus, aus langen Fäden, Stäbchen, Kokken und grossen ovoiden Zellen bestehend. Gebeizt wurden die Präparate mit Phenol, gefärbt mit Methylenblau.

In das Jahr 1892 datiert die erste Arbeit von Doehle (28), dessen Befunde ich aber erst später im Zusammenhang besprechen werde. Ebenso diejenigen von Clarke (20) (1895). Kremer (72) fand konstant in syphilitischen Geweben einen Schimmelpilz, den er als „Syphilis-Aspergillus" bezeichnet. Infektionsversuche an Tieren verliefen negativ.

Baumgarten bemerkt dazu mit Recht, dass, wenn sich auch in tuberkulösen Höhlen ein Schimmelpilz findet, man doch nicht von „Tuberkulose-Aspergillus" rede.

1896 beginnen auch die Mitteilungen v. Niessens (102), auf die ich später dieselben zusammenfassend zurückkommen werde.

Die Suche nach Bakterien als Syphiliserreger wurde durch Befunde eigentümlicher Kugeln unterbrochen, die man auch mit der Syphilisätiologie in Zusammenhang bringen zu können glaubte.

Winkler (142) (1897) untersuchte Material von primären Sklerosen, breiten Kondylomen, Papeln, Indurativödemen und syphilitischen Lymphdrüsen teils in Schnitt-, teils in Deckglaspräparaten.

Er färbte mit in Karbolsäure gelöstem Thionin und entfärbte mit reinem Formol. So fand er nun im Gewebe dunkelrote Kugeln von der Grösse eines Drittels eines Leukozyten, höchstens zu zweit, nie in Haufen gelegen. Ein Teil dieser Kugeln hatte einen hellen Fleck; sie lagen in den Schnitten fast nur in den Lymphspalten und — selten — in Gefässen. In Kontrollpräparaten fand er diese Gebilde zunächst nicht. Auffallend ist allerdings, dass sie sich entfernt vom syphilitischen Infiltrat zeigten. Winkler erklärt dies damit, dass die Infektion diesem gewissermassen vorauseile.

Vorsichtigerweise lässt Winkler die Frage offen, ob es sich hier um organische Gebilde, etwa das ersehnte Virus handele oder nicht. Später konnte nun Winkler selbst die offenbar richtige Deutung dieser Gebilde geben. Er färbt sie jetzt mit polychromem Methylenblau und differenziert mit Glyzerinäther oder jodiert, oder er wendet Neutralrot und Resorzin an. Er fand dann ähnliche Gebilde in syphilitischen Produkten, aber auch bei Lupus und schliesst, dass es sich bei jenen Kugeln um Kerndegenerationen handelt, die bei chronischen Prozessen — daher bei Ulcus molle nicht gefunden — auftreten. In der Diskussion zu dem Winklerschen Vortrag tritt auch Ehrmann (35) dafür ein, dass diese Gebilde aus den Kernen entstehen wegen ihres Zusammenhanges mit Mitosen, während Beck (9) sie für in Farbstofflösungen präformierte Niederschläge hält und auch Weichselbaum (139) sie ähnlich erklärt. Demgegenüber weist Winkler darauf hin, dass sich diese Bilder mit den verschiedensten Farbmethoden darstellen liessen.

An die Winklerschen Arbeiten schlossen sich andere an, welche die gleichen Gebilde behandelten.

So zunächst diejenige von Kutznitzky (73). Er fand die gleichen Gebilde wie Winkler, bezweifelt aber, dass diese etwas mit Zellkernen zu tun hätten.

Er sah nämlich oft sehr kleine, aber deutlich dunkel gefärbte Körner mit hellem, oft exzentrisch gelegenen Fleck in roten Blutkörperchen, seltener in Leukozyten; sie sollen dunkler als Kerne gefärbt sein. Die Grösse der Gebilde schwanke zwischen 1,5 und 5,5 μ; die ganz grossen enthielten manchmal mehrere Innenflecke. Ferner will er Formen gefunden haben, die Spirillen und Halbmonden der Malariaplasmodien ähnelten.

Eine positive Ansicht über die Natur dieser Gebilde spricht Kutznitzky nicht aus.

Loeb (86) dagegen fand dieselben Gebilde, aber nicht nur in syphilitischen Geweben, sondern auch im Eiter von weichen Schankern, bei Gonorrhöe etc. Teils hält er sie für Kunstprodukte, teils für veränderte Kerne. Er kommt also zu ähnlichen Resultaten wie Winkler selbst.

Dieselbe Ansicht, dass es sich um Degenerationsprodukte handele, vertritt auch Darier (25) im Anschluss an einen Vortrag von Leredde und Dominici (79) vor der Société de Biologie (1898), welche diese Gebilde mit Flemmings tingiblen Körpern identifizieren wollten und sich zwar über ihre Natur nicht klar werden konnten, aber eine Vermehrung derselben beim Aufheben des syphilitischen Gewebes bei 37° C beobachtet zu haben glaubten. Pasini (108) spricht in seinem Überblick über diese Arbeiten seine Meinung dahin aus, dass es sich bei diesen rätselhaften Gebilden um eine hyaline Degeneration handeln möchte.

Es mögen hier wohl allerhand Degenerationen von Kern- und Protoplasmasubstanzen vorliegen und ähnliche Dinge, wie sie schon so oft bei einer anderen chronischen Erkrankung, nämlich beim Karzinom als „Krebserreger" beschrieben worden sind.

Um eigenartige, nicht in das Gebiet der eigentlichen Bakteriologie gehörende Gebilde handelt es sich auch bei denjenigen, welche Losdorfer (87) 1900 beschrieb.

Er untersuchte das Blut von Syphilitikern. Zunächst schien es ganz normal. „Wenn aber die Krankheit weiter vorschreitet, wenn die vom Infektionsherde entfernt gelegenen Lymphdrüsen schwellen, das Allgemeinbefinden sich trübt, jedoch oft, bevor noch die geringste Spur eines Exanthems vorhanden, da ändert sich dieses Verhalten." Jetzt fand Losdorfer (87) besonders nach einigen Stunden Granula im Blut, die beweglich sind, sich oft an Fibrinfäden ankleben, sich später zu 6—10 vereinigen und sich nach 24 Stunden und mehr vermehren, so dass jetzt grosse, lappenförmige Gebilde entstehen. Losdorfer untersuchte 120—125 Luesfälle, davon 110 frische; in 60 Kontrolluntersuchungen Nichtsyphilitischer fanden sich die Gebilde nie. Die Frage nach der Natur dieser wird offen gelassen.

Die Beschreibung dieser Granula erinnert ausserordentlich an die alten Lostorferschen (88) (s. oben), die ihr Beschreiber seinerzeit für charakteristisch für das Blut Syphilitischer gehalten hatte. Es handelt sich hier offenbar um eine „Auferstehung" jener.

In der Diskussion zu dem Vortrag Losdorfers sagt Paltauf (107), er habe den Eindruck, dass jene körnigen Massen Zerfalls- oder Gerinnungsprodukte seien, vielleicht im Zusammenhang stehend mit der Blutveränderung bei Lues. Auch Kaposi (61) neigt in derselben Diskussion einer solchen Auffassung der Gebilde zu.

Dieselben fand auch Vörner (135) und er gab nun eine wohl als richtig anzuerkennende, vollständig ausreichende Erklärung für sie. Er

beobachtete Gesichtsfelder, wo sie durch Stunden hindurch zunächst nicht vorhanden waren, sodann traten diese kleinen Granula in roten Blutkörperchen auf, traten aus ihnen aus, blieben an Fibrinfäden hängen und legten sich aneinander. Vörner weist nach, dass es sich offenbar um ganz bekannte Gebilde handelt: nämlich Blutplättchen. Warum nun ist zu ihrer Entstehung im Blute für gewöhnlich Zusatz von Chemikalien, wie Jodkali, Natriumchlorat, oder Harnstofflösungen, Jodsäure oder dergl. nötig, während sie im syphilitischen Blut so schnell und von selbst erscheinen? Es hängt dies mit der Blutveränderung zusammen. Die Gebilde sind auch bei verschiedenen Syphilitikern in ganz verschiedenen Mengen vorhanden, auch in den verschiedenen Stadien verschieden; es zeigte sich aber bei genauerer Klassifizierung, dass sie nur bei solchen Syphilitikern sich im Blute fanden, welche an Anämie litten. Intensität der Anämie und Zahl der Granula i. e. Blutplättchen entsprachen sich. Ferner fanden sie sich auch bei anämischen Gonorrhoikern. Mit dieser Auffassung harmoniert die oben zitierte Stelle der Losdorferschen Arbeit von ihrem ersten Auftreten sehr gut, ferner auch die Beobachtung Losdorfers, dass sie mit der Schmierkur schwanden, was Vörner mit Recht auf die Besserung der Anämie bezieht. Um Blutplättchen Anämischer dürfte es sich also in der Tat bei allen diesen Granula gehandelt haben und ebenso sind auch die Lostorferschen Granula von 1872, die damals bei ungenügender Kenntnis der einzelnen Blutbestandteile noch nicht mit Sicherheit erklärt werden konnten, aufzufassen, wie auch v. Baumgarten und Pasini dies schon betont haben.

Um wieder ins Gebiet der bei Syphilis angeblich als Erreger derselben gefundenen Bakterien zurückzukehren, bringt uns das beginnende Jahrhundert noch mancherlei solche. Zuvor möchte ich aber hier die noch mit ihrem Beginn in die 90er Jahre zurückdatierenden Studien v. Niessens (102) einschalten.

Dieser Autor hat sich von 1896 bis heute mit ausserordentlicher und erstaunlicher Ausdauer der Syphiliserregerforschung angenommen. Seine ersten Versuche wurden an den Tertiärsyphilitischen angestellt und zwar entnahm er Blut und züchtete es bei 30 ° C. Später machte er Venenpunktionen und züchtete auf Gelatine, Serum etc. Er sah nun — das Blut entstammte 50 Patienten meist der ersten beiden, aber auch des tertiären Stadiums und hereditär syphilitischen Kindern — punktförmige Kolonien sich entwickeln, welche weisse, gelbe oder bräunliche Farbe aufwiesen.

Diese bestanden aus ausserordentlich pleomorphen Bakterien. Manchmal handelte es sich um lange, andere Male um kurze Stäbchen, ferner Staphylokokken-, Diplokokken-Übergangsformen etc. Alle diese Formen sollen dem Entwickelungsgang eines Mikroorganismus angehören. In einer grossen Reihe von Arbeiten hat v. Niessen die Re-

sultate seiner rastlosen Weiterarbeit niedergelegt, seinen pleomorphen Bacillus immer genauer beschrieben und auch eine grosse Reihe von Versuchen an verschiedenen Tieren, besonders Schweinen und Affen geschildert, welche er insofern als beweisend betrachtet, als diese Tiere, mit seinem Bacillus geimpft, eine seiner Meinung nach makroskopisch und mikroskopisch als Syphilis identifizierte Erkrankung aufwiesen.

So glaubt v. Niessen allen Kochschen Anforderungen entsprochen zu haben: „Es lässt sich bei Syphilis ausnahmslos aus dem Blut eine bestimmte, bisher in ihrer Eigenart unbekannte Bakterienspezies kulturell isolieren. Mit der Reinkultur dieser Bakterienspezies lässt sich beim Tier (Affen, Schwein und Pferd) der menschlichen, nach Art und Verlauf durchaus analoge Syphilis erzeugen. Aus dem Blute dieser Versuchstiere lässt sich die verwendete, der Syphilis zugrunde liegende Bakterienart kulturell reproduzieren."

Aus den vielen Leitsätzen, welche von Niessen am Schluss seiner letzten zusammenfassenden Arbeit zusammenstellt, wollen wir nur einige hier wiedergeben:

„Der Syphiliserreger ist phylogenetisch mit den anderen pathogenen Bakterienarten nahe verwandt und lässt sich mykologisch-ontogenetisch in eine ganze Anzahl derselben umzüchten (Sacharomyces, Kefirpilz, Tuberkel-, Diphtherie-, Pestbacillus Gonococcus, Canceromyces etc.)." „Der Syphiliserreger stellt eine überaus polymorphe, farbenwechselnde, gummöse Sekrete produzierende, lebenszähe Bakterienspezies von hoher spezifisch-pathogenetischer Potenz dar."

Erwähnen möchte ich, dass Campana (18) den Niessenschen Bacillus nicht in frischen syphilitischen Granulomen, sondern nur in ulzerierten fand, dass Neisser mit der Niessenschen Originalkultur keinerlei Erkrankung bei Affen erzeugen konnte, ferner dass eine Reihe der von v. Niessen aufgestellten Thesen, so der Pleomorphismus seines Bacillus, naturgemäss keineswegs von den Bakteriologen etc. anerkannt werden. Der Niessensche Bacillus gehört offenbar in ein und dieselbe Gruppe mit anderen jetzt zu erwähnenden und ich werde daher erst zum Schlusse Einwände, welche gemeinsam gegen diese ganze Gruppe von Bakterien erhoben wurden, wiedergeben.

Justin de Lisle und Jullien (58) glauben 1901 einen neuen Bacillus im Plasma von Luetikerblut und in künstlich bei Syphilitikern erzeugten Blasen, welche alexinfrei sind, gefunden zu haben.

Derselbe ist polymorph, 5 -8 μ lang, 0,15–0,3 μ breit, fadenförmig, mit abgerundeten Enden, eigenbeweglich, zerfällt später (nach 10 Tagen) zu Körnchen, die unter günstigen Bedingungen wieder zu Bazillen werden. Er ist leicht, so nach Gram färbbar und kultivierbar. Meerschweinchen sollen 10- 15 Tage nach intraperitonealer oder subkutaner Impfung mit diesem Bacillus abmagern, abortieren, sterben. An der Injektionsstelle soll eine verhärtete ulzerierende Papel mit Schwellung der benachbarten Lymphdrüsen auftreten. Auch bei Fröschen sollen Inokulationen Erfolg haben. Die Bazillen sollen ferner durch Blutserum eines an floider Lues Leidenden agglutiniert werden, mit solchem Gesunder nicht. Injiziert man Kaninchen die Bazillen in Venen, so sollen die mit dem Serum dieser Tiere hergestellten Nährboden, wenn sie mit jenen Bazillen beschickt werden, steril bleiben.

De Lisle und Jullien schliessen nun daraus, dass sich dieser Bacillus bei allen floriden Syphilitikern finde, bei Tieren eine der des

Menschen vergleichbare Erkrankung erzeuge, agglutiniere, Alexin der mit Syphilisprodukten geimpften Tiere fixiere, seine Einimpfung bei bereits luetisch infizierten Individuen erfolglos sei und der Bacillus mit dem Tode bei Menschen und Tieren verschwinde, dass es sich hier um den echten Syphilisbacillus handle.

Sowinski (127) konnte später (1904) bei Nachprüfung in 20 Fällen diese Bazillen im Blute von Syphilitikern niemals finden.

Pasini (108) erklärte wohl mit Recht diese Bazillen ebenfalls nur für Saprophyten und Epidermisbewohner. Er stützt sich dabei auf die Untersuchungen seines Landsmanns Pini (114) (1902), welcher bei Nachuntersuchungen der De Lisle-Jullienschen Forschungen zu ganz anderen Resultaten kam. Auch er erzeugte bei Sekundärsyphilitischen Blasen oder entnahm den Patienten Blut aus der Vena cephalica. Unter sieben Fällen konnte er dreimal ein stäbchenförmiges Gebilde kultivieren, in einem vierten Falle einen anderen Bacillus, beide aber entsprachen nicht den von Jullien und De Lisle beschriebenen; solche sah er nie. Den von ihm gefundenen Bacillus impfte Pini Tieren ein — ohne jeden Erfolg —, ferner das Filtrat und zuletzt den Bacillus selbst syphilisfreien Personen; es erfolgte aber auch keine Infektion; irgendwelche ätiologische Bedeutung misst Pini den von ihm gefundenen Bacillus daher mit Recht nicht bei.

1902 züchtete Paulsen (110) aus einer angeschwollenen Lymphdrüse bei einem Primäraffekt und aus einer Roseola vom Arm einen Bacillus, der dem Diphtheriebacillus ähnelt. Zum Unterschied gegen den Diphtherie-, Tuberkel- und Leprabacillus färbte er sich einerseits nicht mit Methylenblau, entfärbte sich andererseits sofort in $33^1/_3$ % Salpetersäure, schwer dagegen in Alkohol, wuchs nicht auf den üblichen Nährböden, sondern fast nur auf Serum und aussergewöhnlich langsam. Smegma und nicht syphilitische Bubonen enthielten den Bacillus nicht. Paulsen gibt selbst zu, dass die Zahl seiner Kontrolluntersuchungen noch nicht genüge und dass er keine Tierversuche angestellt habe. In der an den Vortrag Paulsens sich anschliessenden Diskussion rechnet Delbanco (26a) den Paulsenschen Bacillus zu den Pseudodiphtheriebazillen, wie solche ähnlich bei Lepra von Bordoni-Uffreduzzi, Babes, E. Levy, Czaplewsky, Spronck gezüchtet sind, die zum Teil sogar auch das Blutserum Lepröser agglutinierten (Spronck). Somit glaubt Delbanco, dass, wenn diese Diphtheriden nicht nur harmlose Schmarotzer sind, sie bei Lepra und Syphilis einen zu Sekundärinfektionen geeigneten Nährboden finden. Auch Fränkel (43a) steht, wie er in der gleichen Diskussion erwähnt, diesen Bakterienbefunden bei Syphilis und Lepra skeptisch gegenüber und bemerkt,

dass Sudeck aus der Luft einen dem Paulsenschen sehr ähnlichen Bacillus gezüchtet habe.

Ebenfalls im Jahre 1902 veröffentlichen Joseph und Piorkowski (57) Untersuchungen, bei denen sie mittelst eines besonderen Verfahrens zu wichtigen Schlüssen den Syphiliserreger betreffend gelangt sein wollten. Sie gingen von dem Gesichtspunkt aus, dass das Sperma oft noch infektiös sei, wenn sonst keine Zeichen von Lues mehr vorhanden seien.

Sie verwandten daher Samen sekundär Syphilitiker und impften damit normale aseptische Placenta. Es wuchsen nun kleine tautropfenartige Kolonien aus diphtheriebazillenähnlichen, oft kolbig am Ende gestalteten, oft körnig degenerierten plumpen Bazillen bestehend, ihre Grösse beträgt 4—8 μ, ihre Breite 0,2—0,3 μ. Auf gewöhnlichen Nährböden wachsen sie nur in Blutserum und Agar, von der Plazenta aus übertragen am besten von zweitägigen Plazentarkulturen. Die Bazillen sind Gram-positiv, nicht säurefest, enthalten Polkörnchen, die vielleicht mit Virulenz und Avirulenz etwas zu tun haben. Später gelangen den Autoren auch Kulturen bei direkter Spermaimpfung in Blutserum. Bei alten Syphilitikern und Gesunden liessen sich diese Bakterien nie aus dem Sperma züchten — sondern nur Staphylokokken. Bestreicht man die Plazenta mit Sublimat, so wachsen die Bakterien nicht. In einem Falle, bei dem noch fünf Jahre post infectionem ein ulzeröses Syphilid auftrat, liessen sich auch die Bazillen im Gegensatz zu den sonstigen alten Fällen züchten. Da sich, wenn die Spermatozoen nach 6—8 Stunden abgestorben waren, oder keine Spermatozoen vorhanden waren, auch keine Bazillen züchten liessen, glauben Joseph und Piorkowski, dass letztere an erstere gebunden sind. Dagegen gelang in zwei Fällen Züchtung aus dem Blut. Der Bacillus soll schon für das eigene Serum des Patienten agglutinierende Eigenschaften besitzen — Autoagglutination. Ein Schwein mit den Bazillen vorbehandelt, agglutinierte 1 : 40. Staketenartige Lagerung der Bazillen ist wohl auch schon als Beginn der Agglutination aufzufassen. Meerschweinchen, Mäuse, Kaninchen liessen sich durch diese Bazillen nicht infizieren, Schweine reagierten nicht eindeutig.

Gegen diese Befunde von Joseph und Piorkowski sind nun viele Einwände gemacht worden. Am gründlichsten widerlegt ist die Auffassung der von ihnen gefundenen Bakterien von Pfeiffer (111). Er hielt auf der Naturforscherversammlung 1903 einen Vortrag „Über Bakterienbefunde der normalen männlichen Harnröhre und den ‚vermeintlichen Syphilisbacillus' Joseph-Piorkowskis". Pfeiffer fand in 83,7 % der Fälle in der normalen männlichen Urethra einen dem Joseph-Piorkowskischen durchaus identischen Bacillus und reihte beide in die Pseudodiphtheriebazillen ein. Der Bacillus wächst von vorneherein auf Agar. Steril können die von Joseph-Piorkowski benutzten Plazenten auch nicht gewesen sein. Agglutinationsversuche bestätigten auch die Schlüsse Joseph-Piorkowskis nicht, Impfungen mit dem Joseph-Piorkowskischen „Syphilisbacillus" an sich und fünf Ärzten verliefen völlig negativ. Sternberg (129a) schloss sich den Ausführungen Pfeiffers vollständig an. Auf eine weitere Replik von Joseph und Piorkowski und Widerlegung dieser von seiten Pfeiffers (in der Wiener klinischen Wochenschrift) gehe ich hier nicht weiter ein.

Wälsch (136), welcher die ganzen Bakterienbefunde bei Syphilis nachprüfte, erhielt unter 35 Fällen sekundärer Syphilis aus dem Blut zwölfmal Kulturen eines Pseudodiphtheriebacillus, dreimal einen etwas verschiedenen Bacillus, viermal Mischkulturen dieser beiden und dreimal Diplokokken. Den erstgenannten Bacillus fand er auch dreimal im Blut Gesunder. Doch handelt es sich hier offenbar um Parasiten der Haut, die mit der Ätiologie der Erkrankung nichts zu tun haben. Die Bazillen gehören zu den Pseudodiphtheriebazillen und sind mit denen v. Niessens, Pfeiffers und wohl auch Joseph-Piorkowskis identisch. Tierversuche ergaben bei Schweinen papulöse Exantheme, die aber als Urticaria aufzufassen sind. Der von v. Niessen behauptete Pleomorphismus seines Bacillus ist so zu erklären, dass es sich hier um mehrere verschiedene Mikroorganismen handelt, welche während der syphilitischen Infektion in den Blutkreislauf gelangen können, aber mit dieser in keinem ätiologischen Zusammenhang stehen. In der Diskussion erklärt Winternitz (143b), dass er dasselbe wie Wälsch gefunden, Mraček, dass Buchta zu den gleichen Resultaten gelangt sei. Die Ergebnisse der Forschungen Wälschs sind um so wichtiger, als auch Joseph-Piorkowski selbst die von ihnen gezüchteten Bazillen mit den Wälschschen identifizierten. Auch im Anschluss an Piorkowskis Vortrag in der Berliner medizinischen Gesellschaft (4. XII. 1904) wurden zahlreiche skeptische Stimmen laut; in diesem Sinne äusserten sich Kromayer, Benda, v. Hansemann, Hoffmann, Aronson. Letzterer beobachtete die von Piorkowski bei Tieren gesetzte Affektion bei Impfungen mit allen möglichen Bakterien und fremden Eiweissarten.

Pasini zieht in seinem Sammelreferat auch den Schluss, dass die Bazillen, welche nacheinander von v. Niessen, De Lisle und Jullien, Paulsen, Joseph und Piorkowski beschrieben wurden, sich unter sich gleichen und zu den Pseudodiphtheriebazillen gehören, dass sie bei der syphilitischen Infektion von der Haut oder den Schleimhäuten aus eingedrungen sind und dann im Blute und den Geweben ohne besonderen Einfluss auf die Erkrankung hausen.

Ende 1904 kam Paulsen (110a) nochmals auf die von ihm bei Syphilis gefundenen Bakterien, die er in 76% der Syphilisfälle aus dem Blut und noch mehr aus Drüsen gewann, zurück. Er nennt sie selbst diphtheroide Bazillen und identifiziert sie mit den von v. Niessen, Wälsch und Joseph und Piorkowski gefundenen. Er gibt selbst an, sie in den Schleimhäuten fast stets zu finden; da er sie aber im Blute Nichtsyphilitischer nie sah, bezeichnete er sie doch nach wie vor als „Syphilisbacillus“. In der anschliessenden Diskussion warnt Schottmüller, Delbanco und Unna davor, diese Pseudodiphtheriebazillen

als mehr denn als Begleiterscheinung der Lues anzusehen. Paulsen und Appel (109) haben diese Bakterien auf Serum von Schweinelebern und Lymphdrüsen gezüchtet.

Damit wäre die Reihe der als Syphiliserreger bezeichneten Bakterien erschöpft und auch die in den letzten 20 Jahren, seit dem Kampfe um den Lustgartenschen Bacillus bekannt gegebenen Bakterien, von denen sich aber keiner auch nur für kurze Zeit wie jener allgemeiner Anerkennung erfreuen konnte, aufgezählt. Mehrfach sind darunter schon zunächst nicht recht identifizierbare Gebilde wie Granula mitzuerwähnen gewesen; jetzt seien noch eine Reihe von Körpern zusammengestellt, welche von ihren Findern mehr positiv als Mikroorganismen, aber mehr tierischer Art aufgefasst werden und welche eine Art Vorläufer zu der Epoche darstellen, in der sich heute die Syphilisforschung befindet.

Der erste, welcher Protoplasmagebilde, die er im Schankersekret und im Gewebssaft von kongenital Syphilitischen fand, für Protozoen hielt, war wohl schon 1892 Doehle (28). Neuerdings (28b) erinnert er an seine damaligen Befunde und ergänzt dieselben.

Zur Untersuchung ward vor allem Blut meist kurz nach Ausbruch des Exanthems von Syphilitikern verwandt, ferner das Sekret harter Schanker. Die Untersuchung fand vor allem im hängenden Tropfen statt. Es fielen zunächst kleine, lebhaft bewegliche Körner, die mit einem oder mehreren Fortsätzen behaftet waren, auf; ferner bewegliche, länglich-ovale, mit einer deutlichen Geissel versehene Gebilde, von welchen manchmal mehrere zusammenhingen. Vor allem aber waren grössere Gebilde zu beobachten, die aus einem Kopf und daran hängender geschwungener Geissel bestanden. Nahe letzterer liegt meist ein glänzendes Korn. Die Geisseln führen schwingende und schaukelnde Bewegungen aus, der Körper schwimmt in der Flüssigkeit nach allen Richtungen. Auch etwas andere Formen mit zwei Körnern wurden beobachtet und ferner kleine geschlängelte bewegliche Protoplasmafäden, die so zart sind, dass man sie nur sehr schwer sehen kann. Doehle betrachtet alle diese Gebilde als dem Blut fremde Organismen.

Die grösseren Gebilde hält er in seiner jüngsten Publikation für wohl mit den Siegelschen Befunden übereinstimmend, vor allem aber seine Protoplasmafäden für mit den Schaudinn-Hoffmannschen Spirochäten (siehe weiter unten) identisch.

Drei Jahre später (1895) fand Clarke (20) dieselben Gebilde in Produkten des sekundären und tertiären Stadiums. Wenn auch weniger bestimmt, so spricht auch er von der Möglichkeit, dass es sich um Sporozoen handele; er wurde in dieser Anschauung dadurch bestärkt, dass sich diese Gebilde in der Kornea eines Tieres, in die ein Stück eines syphilitischen Produktes gebracht war, vermehrt haben sollten.

Ebensowenig wie die Doehleschen Befunde Bestätigung gefunden, ist dies mit den von Schüller (120) bekannt gegebenen der Fall. Dieser

Autor tritt seit dem Jahre 1900 für die ätiologische Bedeutung von Körpern ein, die er bei Syphilis gefunden.

Diese sollen den von dem gleichen Autor bei Tumoren besonders Karzinom gefundenen Gebilden sehr ähnlich sein, aber doch deutliche Verschiedenheiten von ihnen bieten. Eine eingehende Beschreibung ist hier nicht möglich. Es handelt sich um Kapseln, um alte und um angeblich junge Gebilde mit doppeltkonturiertem Saum, vielleicht Sporen etc. Diese glänzend blasigen Körper fand er in Sklerosen, besonders in feinen Gängen, die von der Oberfläche ins Bindegewebe führen. Die Organismen sollen sich zwar färben lassen — selbst nach Gram — aber am besten ohne Färbung zu erkennen sein. Die Gebilde geben Hämosiderinreaktion. Lymphdrüsen, breite Kondylome und die Milz eines an sekundärer Lues Gestorbenen, sowie das Blut weisen die Kapseln auch auf. Ebenso die Gummata. Die oben erwähnten Gänge sieht Schüller (120 d) als die Invasionswege des Syphilisvirus, die beschriebenen Gebilde als dies selbst an. Schüller legte auch Kulturen an, studierte den Entwickelungsgang des angeblichen Parasiten und injizierte denselben in Kaninchennieren.

Wenn Schüller diese Gebilde für klassenverwandt, aber nicht identisch mit den von ihm angenommenen Sarkom- und Karzinom-„Erregern" hält, so konnten sie ebensowenig wie diese bei Nachprüfung irgendwie bestehen oder sonst Bestätigung finden. Wie gegen jene von allen Seiten angekämpft wurde, so wird auch hier von vielen Autoren, z. B. v. Baumgarten in seinem Jahresbericht, sehr bezweifelt, ob Schüller überhaupt Mikroorganismen vorgelegen haben.

1904 beschreibt Réné Horand (55) in Primäraffekten, nässenden Papeln und in Gebilden des sekundären und tertiären Stadiums, sowie im Blute von Syphilitikern einen konstant gefundenen Parasiten, „à formes endoglobulaires un sporozoaire, un protozoaire ou mieux un hématoprotiste". Alle möglichen Formen werden noch als Entwickelungsstadien dieses beschrieben. Es leuchtet von selbst ein, dass aus den Beschreibungen nicht erhellt, ob ein und welcher Mikroorganismus vorgelegen und noch weniger, ob ein solcher mit der Lues irgend etwas zu tun hat.

Bonhoff (16) fand in mit Blut von Syphilitikern angelegten Kulturen kleinste, metachromatisch sich färbende Körner, bei denen es sich um den in Symbiose mit Kokken lebenden Syphiliserreger handeln könnte. Bei Impfungen auf Lapins fanden sich die Körnchen im Eiter der Impfstelle wieder. Die letztere heilte langsamer als bei Impfungen mit Kokken ohne jene Körnchen. Diese fanden sich auch im Sekret von Primäraffekten und Pemphigusblasen Neugeborener, ferner in Schnittpräparaten einer Initialsklerose zum Teil in Zellen. Bonhoff gibt zu, dass es sich hier in diesen Körnchen um ganz verschiedene Dinge handeln könnte und ferner um allerlei Zerfallsprodukte; die Möglichkeit, dass auch noch anderes vorliegt, ist aber nicht abzuweisen. Die Impfungen an Affen und somit experimentelle Entscheidungsmöglichkeiten eröffnen in mancherlei Hinsicht der Syphilisforschung ein

neues Feld. Pommary beschreibt ein Mycelium als „Syphilispilz", das sich in Schankern sowie im Blute finden, leicht züchten und aufTiere impfen lassen soll.

Erst aus dem Jahre 1905 stammen genauere Arbeiten über zu den Protozoen zu rechnende Mikroorganismen als Syphiliserreger. Zunächst die Untersuchungen Siegels (124), denen sich eine Reihe weiterer Mitteilungen desselben Autors anschlossen. Er beschrieb ein von ihm als „Cytorrhyctes luis" bezeichnetes, zu den Protozoen gehörendes Lebewesen als Syphiliserreger. Als Vororientierung untersuchte er erst aufs genaueste das Blut normaler Individuen auf seine Zerfallsprodukte etc. Studierte er nun solches von Syphilitikern, so fand er in diesem, sowie im Blut der Pocken, Maul- und Klauenseuche und des Scharlachs Parasiten, die er in dieselbe Protozoengattung zusammenrechnet, weil bei ihnen der Gesamtcharakter des Entwickelungsganges sowie die Morphologie analog sei. Ähnliches hatte auch schon Schüller für seine angeblich ätiologisch wichtigen Gebilde angenommen. Sehr charakteristisch soll das bewegliche Jugendstadium, ein etwa $^1/_2$—1 μ langes, mit beweglichem Fortsatz versehenes Gebilde sein. Dasselbe hat zwei Kerne, die von einem stark glänzenden Protoplasma umgeben sind. In ungefärbtem Zustand sollen die Flagellaten grösser erscheinen. Bei Färbung mit Azur treten die Kerne deutlich hervor, das Protoplasma verschwindet, so dass das ganze Gebilde kleiner erscheint. Die Geisseln sollen sich am besten nach der alten Giemsaschen Vorschrift färben lassen (dreitägiges Färben). Später gibt Siegel als beste Färbmethode eine Kombination von Vorfärbung mit Grenachers Hämatoxylin und Nachfärbung mit Giemsa-Azurlösung an und bedient sich jetzt einer alten Lösung von Boraxmethylenblau. Auch im Gewebe sind die Cytorrhykten darstellbar. Zur Untersuchung empfiehlt Siegel Auergaslicht. Der Parasit soll beweglich sein und zwar, da Chlorhydratlösung diese Beweglichkeit sistiert, soll es sich hier um Eigenbewegungen, nicht Molekularbewegung handeln. Siegel hat auch die Vermehrung dieser Gebilde studiert. Hierbei vermehren sich zunächst die Kerne in charakteristischer Weise. Sind deren etwa acht vorhanden, so geht die Beweglichkeit verloren. Im Innern des alten Parasiten sollen nun die Jungen allmählich reif, sodann beweglich und schliesslich frei werden. Siegel identifiziert diese Gebilde mit den Guarnierischen Körperchen der Pocken, die er unbedingt ebenfalls als Parasiten betrachtet; er kann zwar seinen Cytorrhyctes luis morphologisch von den bei den oben genannten Krankheiten gefundenen ähnlichen Gebilden nicht trennen, glaubt aber seine Sonderstellung eventuell darin zu erblicken, dass er im Bindegewebe und um die Gefässwände zu finden sei. Siegel geht des genaueren auf die Gründe ein, weshalb er seine

Gebilde für Protozoen hält; der Glanz des Protoplasmas, das Fehlen eines zelluloseähnlichen Saumes, die starke Färbbarkeit der dichten Kerne und dass diese sich bei ultraviolettem Licht wie Chromosomen verhalten, spricht teils gegen ihre pflanzliche Natur, erinnert zum Teil an Trypanosomen etc. Siegel hat auch bei Syphilisimpfungen auf Kaninchen und Affen eine so starke Überfüllung des Blutes mit diesen Körpern erzielt, dass er sie in jedem Gesichtsfeld wiederfand. Impfungen von so infizierten Kaninchen auf Affen sollen positiv ausgefallen sein. Auch bei von Piorkowsky vorgenommenen Impfungen von Syphilisblut auf ein Pferd und Weiterimpfen des Blutes dieses Tieres auf ein zweites will er den „Cytorrhyctes“ in einer Papel des letzteren wahrgenommen haben.

Siegel teilt mit, dass Ficker in Menschenblut- und Ascitesbouillon etc. nach Einbringung aseptisch exstirpierter Sklerosen Cytorrhykten und zwar allein solche fand. Es liess sich nicht entscheiden, ob Zerfalls- oder Vermehrungsteilungen vorlagen.

E. Schulze (122) trat für die Auffassung der Siegelschen Gebilde als Flagellaten ein und beschrieb auch auf Grund der Präparate Siegels, die er gesehen, ihre Form, Geisseln und Beweglichkeit.

An 26 Kaninchenaugen wurde mit syphilitischem Material von W. Schulze (123) experimentiert. Es trat eine Iritis auf. Besonders charakteristisch sind die Bilder nicht, doch fanden sich entzündliche Veränderungen besonders der Gefässe, auch mikroskopisch, sowie der sog. Gefässhof. In diesen Augenveränderungen sollen wieder „Cytorrhykten“, zunächst in der Intima, später auch im Zwischengewebe in allen möglichen Entwickelungsstadien gefunden, auch im Blute nachgewiesen und von diesen Tieren auf Affen mit positivem Erfolg weiter geimpft worden sein. Hoffmann (54) erklärte in der Diskussion in der Berliner ophthalmologischen Gesellschaft vom 21. Dez. 1905 die übertragene Krankheit für nicht syphilitisch.

Ferner berichten Freund (44), Jancke (56) und Merk (95) zunächst über Nachprüfungen des „Cytorrhyctes luis“. Ersterer fand ihn nie bei Gesunden, dagegen bei zehn Luesfällen in enormer Menge. Er schätzt, dass im Gesamtblut etwa 300 Millionen derselben vorhanden seien. Dass in der Nähe dieser Gebilde auch rote Blutkörperchen in leicht oszillierende Bewegungen geraten, soll auf durch Geisseln hervorgerufene Strömungen zu beziehen, die Flagellaten am besten ungefärbt zu sehen sein; unter Quecksilberbehandlung sollen sie aus dem Blut der Syphilitiker nach und nach verschwinden. Nach Impfung auf ein Kaninchen soll dies matt geworden sein und den „Cytorrhyctes“ im Blute aufgewiesen haben.

Jancke gibt an, bei zehn Plazenten bei Lues den „Cytorrhyctes“ gefunden zu haben, bei sechs Kontrollplazenten dagegen niemals. Er gibt Färbevorschriften und glaubt bei starken Vergrösserungen die Parasiten von Hämokonien und Zerfallsprodukten scharf trennen und an ihren Kernen und Geisseln erkennen zu können.

Sobernheim und Tomasczewski (126) andererseits fanden dieselben Gebilde auch in nicht syphilitischem Material und sind nicht von ihrer Protozoonnatur überzeugt (s. im nächsten Abschnitt). Ebensowenig v. Wasiliewski (137).

Merk verfolgte die einzelnen Stadien in der Entwickelung der Siegelschen Cytorrhyctes besonders genau.

Finger und Landsteiner (40) hatten bei Impfungen mit dem „Cytorrhyctes“ an Kaninchen völlig negative Resultate. Auch weist Finger darauf hin, dass die von Siegel bei Übertragung von Kaninchen auf Makaken bei letzteren erzielten Veränderungen dem, was wir heute von Affensyphilis wissen (s. später), seiner Meinung nach absolut nicht entsprächen. Auch Röscher (116) betont, dass nicht der geringste Beweis dafür erbracht sei, dass die experimentell bei Tieren von Siegel erreichte Krankheit Syphilis und dass der Cytorrhyctes der Erreger der letzteren sei. Auch Wechselmann (138), der die Siegelschen Affen gesehen, fiel auf, dass die bei diesen zutage getretenen Bilder erheblich von denen abweichen, welche jetzt für die Syphilisimpfungen auf niedere Affen feststehen. Da bei den Siegelschen Versuchen von Kaninchen auf Affen geimpft worden war, hat Wechselmann Makaken mit gewöhnlichem Affenblut subkutan geimpft und will bei einem solchen Erscheinungen hervorgerufen haben, „welche den von Siegel als Affensyphilis beschriebenen identisch oder mindestens sehr ähnlich sind“. Er entscheidet nicht, ob die Einverleibung des artfremden Blutes oder Mitübertragungen besonderer Kaninchenblutparasiten die Affektion hervorgerufen habe.

Neuerdings gibt Schütz (121) an, sowohl den Cytorrhyctes luis als auch die Spirochaete pallida (siehe Genaueres weiter unten) in roten Blutkörperchen gefunden zu haben, und schliesst aus den Beziehungen dieser beiden Gebilde zueinander und zu den Blutzellen, dass es sich bei ersteren um verschiedene Entwickelungsstadien eines Lebewesens handeln möge, die zusammen beobachtet werden müssen. Winkler (142c) fand den Cytorrhyctes konstant und weist auf den gleichen Weg wie Schütz hin. Er (Wiener klin. Wochenschr. 1906, Nr. 12, S. 340; Wiener Derm. Ges. 7. III. 1906) legt als Erkennungszeichen auf die regelmässig angeordneten Kerne, die stark lichtbrechen und deutliche Geisseln besonderes Gewicht. Er färbt mit Karbolthionin und differenziert in Formol. Die Freundschen Zählungen hält er nicht für ein-

wandfrei. Winkler weist auf die Ähnlichkeit des Cytorrhyctes mit gewissen anderen Gebilden, so seinen „tingiblen Kugeln" (s. vorigen Abschnitt) hin. Mit dem experimentellen Teil der Siegelschen Arbeiten stimmt aber auch er keineswegs überein. Mit luetischem Material geimpfte weisse Mäusse zeigten keine syphilitische Erkrankung und keine Cytorrhykten.

Es soll hier übrigens an Untersuchungen Kahanes (59) aus dem Jahre 1894 erinnert werden, der auch kleine, mit Geisseln oder Wimpern versehene (wie aus der Bewegungsform zu erschliessen), äusserst lebhaft eigenbewegliche Körperchen beschreibt von sehr stark lichtbrechender homogener Struktur, meist die roten Blutkörperchen umschwärmend, die er als Parasiten auffasst, aber — bei Karzinomatösen gesehen hat.

Müller (100) glaubt an die grosse Ähnlichkeit eines Teiles dieser Gebilde mit seinen „Hämokonien", die er in völlig normalem Blute fand.

Wie damals die Karzinomätiologie keine Lösung durch solche Befunde erfuhr, so scheint es auch jetzt mit der Syphilisätiologie zu gehen. Der „Cytorrhyctes luis" Siegels hat wenig Beachtung gefunden — dazu ist er und seine ganze Natur, ebenso wie diejenige aller der im letzten Kapitel zusammengestellten, von ihren Beschreibern als tierische Parasiten gedeuteten Gebilde, eine zu unbestimmte.

Beddoes und de Korsé (Lancet 1900, pag. 787) fanden in Primäraffekten und Papeln Protoplasmamassen mit Kern, Granula und Bewegungen ausführenden Pseudopodien. Die Bewegungen waren nach Quecksilberbehandlung nicht mehr zu beobachten.

Ganz neuerdings hat Mühlmann (99) in syphilitischen Papeln, Ulcera, Kondylomen und Bubonen glänzende, runde, bewegliche, mit Geisseln versehene Körperchen mit Pseudopodienausläufern, Kern und Vakuolen, teils frei, teils in Zellen gelegen, beschrieben. Vielleicht handelt es sich auch hier um den Siegelschen „Cytorrhyctes".

Wohl aber scheinen alle diese Untersuchungen auf den richtigen Weg hingewiesen zu haben und speziell Siegel hat das Verdienst, der Erforschung des Syphilisvirus neuen Anstoss gegeben zu haben. Denn angeblich bei Nachuntersuchungen seiner Ergebnisse im Reichsgesundheitsamt hat Schaudinn einen Parasiten entdeckt, welcher die meisten anderen vor ihm beschriebenen bald verdrängte, Zustimmung in unzähligen Arbeiten aus fast allen dermatologischen Kliniken etc. fand und bis zum heutigen Tag das Feld beherrscht. Seine Geschichte während dieses ersten Jahres zeigt zwar mancherlei Ähnlichkeit mit der Lustgartenschen Ära, allein noch ist der Eindruck der vorherrschende, dass wir hier endlich den Erreger der Syphilis vor uns haben. Gehen wir somit nunmehr zu dieser „Spirochaete pallida" von Schaudinn und Hoffmann über.

2. Spirochaete pallida.

Literatur.

1. Almkvist und Jundell, Allgemeine schwedische Ärzteztg. 1905. Nr. 25.
2. Babes und Panca, Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 28 u. 48.
3. Bandi und Simonelli, Gaz. dei ospedali. 1905. Nr. 85 und 1906. Nr. 3. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 31. 3. VIII. 1905. S. 1242.)

3a. Dieselben, Reform. med. Nr. 29. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 32. 10. VIII. 1905. S. 1283.)

3b. Dieselben, Münchn. med. Wochenschr. Nr. 35. 29. VIII. 1905. S. 1668.

3c. Dieselben, Arch. f. Derm. 1906. Bd. 69. Heft 2 u. 3. S. 209.

3d. Diesellben, Zentralbl. f. Bakter. etc. 1906. 23. Juni. S. 523.

4. Bandler, Prager med. Wochenschr. 1905. Nr. 34.
5. Barthélémy, La Syphilis. 1905. T. III. Juni. H. 6.
6. Bayet, Journal méd. de Bruxelles 1905. Nr. 25. pag. 385. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 27. S. 1088.)

6a. Derselbe, Soc. policlin. des hôp. de Bruxelles. 10. VI. 1905.

6b. Derselbe, Bull. de la Soc. roy. des sc. méd. et nat. de Bruxelles. Séance de Juillet 1905. pag. 203.

6c. Derselbe, Med. Klinik 1905. Nr. 52. S. 1343.

7. Beitzke, Diskussionsbemerkung in der Sitzung der Charité-Ärzte vom 8. VI. 1905. (Ref. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 32. 7. VIII. 1905. S. 1024.)

7a. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 24. 11. VI. S. 781.

8. Benda, Zwanglose Demonstrationsgesellsch. in Berlin, Sitzung vom 30. III. 1906. (Ref. Med. Klinik 1906. Nr. 16. S. 425.)
9. Berger, Münchn. med. Wochenschr. 1906. S. 862.
10. v. Bergmann, Diskuss.-Bemerk. in der Berliner med. Gesellsch. vom 24. V. 1905. (Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 23.)
11. Bertarelli, Volpino et Bovero, Riv. d' Igiene et sanità pubbl. 1905. Nr. 16. pag. 561.

11a. Dieselben, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 40. H. 1.

11b. Bertarelli und Volpino, Zentralbl. f. Bakt. 1906. Bd. 41. Heft 1. S. 74.

12. Bettmann, Med. Klinik 1905. Nr. 52. S. 1343.

12a. Derselbe, Diskuss.-Bemerk. im naturh.-med. Verein zu Heidelberg. 25. VII. 1905 (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 38. S. 1848.)

13. Blaschko, Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 8. S. 248. Berliner derm. Ges. 13. II. 1906.

13a. Derselbe, Med. Klinik 1906. Nr. 13. S. 335.

14. Blumenthal, Disk.-Bemerk. in der Sitzung der Charité-Ärzte vom 8. VI. 1905. (Ref. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 32. 7. VIII. 1905. S. 1024.)
15. Bodin, Soc. de Derm. et Syphil. Dez. 1905. pag. 616. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 288.)
16. v. Boltenstern, Fortschr. der Med. 1905. Nr. 31 u. 32.
17. Bordet, Bull. de la Soc. roy. des sc. méd. de Bruxelles vom 1. Mai 1905, 63. Jg., Nr. 5. S. 124.
18. Borrel et Burnet, Soc. de Biol. 1906. Jan.
19. Bosc, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1906. Nr. 7.
20. Brandweiner, Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 12. S. 339.
21. Brönnum, Hospitalstidende 1905. Nr. 29. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 37. S. 1478 und Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 43. S. 2093.)
22. Brönnum und Ellermann, Hospitalstidende 1905. Nr. 29. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 43. S. 2093.)
23. Brüning, Med. Klinik 1906.

24. Bunch, Brit. Journ. of Dermat. Okt., Nov. 1905.
25. Burnet et Vincent, C. r. de la Société de Biologie 1905. Nr. 33. Sem. méd. 1905. Nr. 48. pag. 572.
26. Burnet, Ann. de Derm. 1905. H. 11.
27. Buschke, Diskuss.-Bemerk. der Berliner med. Ges. vom 24. V. 1905. (Ref. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 23. 1905.)
27a. Derselbe, Berliner derm. Ges. 13. II. 1906.
28. Buschke und Fischer, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 20. S. 791.
28a. Dieselben, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 21. S. 839. 25. V. 1905.
28b. Dieselben, Verein für innere Med., Sitzung vom 19. XII. 1905. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 3. S. 126.)
28c. Dieselben, Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 1.
28d. Dieselben, Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 13. S. 383.
28e. Dieselben, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 19. 10. V. S. 752.
29. Bushnell, Lancet 1905. Nr. 4293.
30. Bütschli, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 2. S. 71.
31. Castellani, Brit. med. Journ. 1905. Nr. 2341.
31a. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 4. S. 132.
32. Cornelius, Arch. génér. de Méd. Paris. Série IV. pag. 605.
33. v. Cube, Diskuss.-Bemerk. im Arzt. Verein zu München vom 5. VII. 1905. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 49. S. 2394.)
33a. Derselbe, Ärztl. Verein zu Stuttgart, Sitzung vom 7. XII. 1905. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 488.)
34. Dalous, Journ. d. mal. cut. 1905. H. 5. Juli.
35. Davidsohn, Ges. der Charitéärzte 20. VII. 1905. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 34. S. 1370.)
35a. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 31.
36. Doehle, Med. Klinik 1905. S. 590.
37. Dohi und Tanaka, Japan. Zeitschr. f. Derm. u. Urol. 1905. Bd. V. Heft 2 u. 3. Juli. (Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. 1906. Bd. 42. Heft 11. S. 565.)
38. Doutrelepont, Niederrhein. Ges. für Natur- u. Heilk. zu Bonn, Sitzung vom 19. VI. 1905. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 43. S. 1737.)
38a. Derselbe, Niederrhein. Ges. für Natur- u. Heilk. zu Bonn, Sitzung vom 11. XII. 1905. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 431 und Med. Klinik 1906. S. 102.)
38b. Derselbe, Niederrhein. Ges. f. Natur- und Heilk. in Bonn. 19. II. 1906. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 26. 28. VI. S. 1060.
38c. Derselbe, Versamml. niederrhein.-westfäl. Dermat. zu Düsseldorf. 8. IV. 1906.
39. Doutrelepont und Grouven, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 23. 7. VI. S. 908.
40. Dreyer, Berliner Derm. Ges. 12. XII. 1905.
40a. Dreyer und Toepfel, Derm. Zentralbl. 1906. Bd. 9. Heft 6. März.
41. Dudgeon, Lancet 1905, 19. Aug. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 42. S. 2039.)
42. v. Düring, Med. Klinik 1905. Nr. 52. S. 1343.
43. Duval, Bull. de la Soc. méd. des hôp. 1906. Nr. 38.
44. Ehrmann und Lipschütz, Sitzung der K. K. Ges. der Ärzte zu Wien. 26. V. 1905. (Ref. Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 22.)
44a. Dieselben, Arch. für Derm. 1905. Okt.
45. Epstein, Diskuss.-Bemerk. im Ärztl. Verein zu Nürnberg, Sitzung vom 16. XI. 1905. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 2. S. 861.)
46. Esdra, Acad. med. di Roma. 25. VI. 1905. Siehe Il. Policlinico. 1905. pag. 910.
47. Ewing, Proc. of path. Soc. of New York. 1905/06. Jan. S. 105.
48. Fanoni, Med. News. 7. Okt. 1905.
48a. Derselbe, New York and Philadelphia med. Journ. 4. XI. 1905.

49. Ferré, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1906. Nr. 2. pag. 97.
50. Finger, Med. Klinik 1905. Nr. 42. S. 1344.
50a. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 44. S. 1755.
51. Flexner, Diskuss.-Bemerk. Proc. of path. Soc. of New York. S. 117.
51a. Flexner and Noguchi, Med. News. 1905. Nr. 24. pag. 1145.
52. Flügel, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 44.
53. Fränkel, Vortrag im Verein der Ärzte zu Halle 7. VI. 1905. Münchn. med. Wochenschr. Nr. 24. 13. VI. 1905. S. 1129.
53a. Derselbe, Disk.-Bemerkung im Ärztl. Verein Hamburg. 16. I. 1906. (Ref. Münch. med. Wochenschr. 1906. S. 778.)
54. François, Ann. de la Soc. de méd. Auvers. 1905. Juli—August.
55. Frohwein, Med. Klinik 1906. Nr. 17. S. 439.
56. Galewski, Diskuss.-Bemerk. in der Ges. für Natur- u. Heilk. in Dresden, Sitzung vom 21. X. 1905. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 50. S. 2087.)
57. Galli-Valerio et Lassueur, Revue méd. de la Suisse rom. 1905. Nr. 7. pag. 487.
58. Giemsa, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 26; Nr. 32. 10. VIII. 1905. S. 1279.
59. Goldhorn, Proc. of path. Soc. of New York. 1905/06. Jan. S. 169.
60. Gordon, Amer. med. 1905. Bd. 10. Juli. pag. 155.
61. Gossner, Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1906. Heft 5.
62. Grouven und Fabry, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 37.
63. Grünbaum und Smedley, Brit. med. Journ. Nr. 2359.
64. Hallopeau, Journ. d. mal. cut. 1905. H. 8/9.
65. Haslund, Nord. Tidssk. for Terapi. 3. Jahrg. Heft 12.
66. Hastings, Proc. of path. Soc. of New York. 1905/06. Jan. S. 114.
67. Herrmann, Diskuss.-Bemerk. Proc. of path. Soc. of New York. S. 118 und New York med. Journ. 9. XII. 1905.
68. Herxheimer, K., Med. Klinik Nr. 30. 2. VII. 1905; Nr. 32. 16. VII. 1905.
68a. Derselbe, Ärztl. Verein zu Frankfurt a. M. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 39.
69. Derselbe und Hübner, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 26.
70. Derselbe und Loeser, Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 46.
71. Herxheimer und Opificius, Münchn. med. Wochenschr. 1906. Nr. 7.
72. Hoffmann, E., Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 23. 5. IV. 1905. S. 726; Nr. 28. 10. VII. 1905. S. 880 und Nr. 46.
72a. Derselbe, Ges. der Charitéärzte 8. VI. 05. (Ref. Med. Klinik 1905. S. 717 und Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 32. 7. VIII. 1905; Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 43. S. 1710.)
72b. Derselbe, Vortrag in der Ges. der Charitéärzte, Sitzung vom 7. XII. 1905. (Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 175.)
72c. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 51. S. 2070.
72d. Derselbe, Berliner Derm. Ges. 12. XII. 1905. (Ref. Derm. Zeitschr. 1906. Heft 3. S. 221.)
72e. Derselbe, Verein für innere Medizin, Sitzung vom 19. XII. 1905. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 3. S. 126.)
72f. Derselbe, Zwanglose Demonstrat.-Ges. in Berlin, Sitzung vom 30. III. 1906. (Ref. Med. Klinik 1906. Nr. 16. S. 425.)
72g. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 24. 24. VI. S. 967.
73. Hoffmann und Beer, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 22. 31. V. S. 869.
74. Houghton, Proc. of path. Soc. of New York. 1905/06. Jan. S. 165.
75. Horand, Lyon médic. 4. VI. 1905. Nr. 23.
76. Hübner, Vortrag im Ärztl. Verein zu Frankfurt a. M. vom 4. IX. 1905. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 44. S. 2155.
76a. Derselbe, Dermat. Zeitschr. 1905. Bd. 12. H. 11.

77. Hübschmann, Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 24. 11. VI. S. 796.
78. Jacqué et Bayet, Journal méd. de Bruxelles 1905. Nr. 26. pag. 406. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 28. 13. VII. 1905. S. 1127.)
79. Jacquet, Société médicale des hôpitaux, 19. V. 1905. Gazette des hôpitaux 1905. Nr. 59. pag. 702.
79a. Derselbe, Diskuss.-Bemerk. in der Sitzung der Société médicale des hôpitaux de Paris, 23. VI. 1905. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. Nr. 31. 1. VIII. 1905. S. 1518.)
80. Jacquet et Levin, Soc. méd. des hôpitaux 19. V. 1905.
81. Jacquin et Lezary, Soc. méd. d. hôpit. 30. VII. 1905.
82. Jadassohn, Med. Klinik 1905. Nr. 52. S. 1343.
83. Jensen, Hospitalstidende 1905. Nr. 25. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 30. S. 1202.)
84. Jesionek, Diskuss.-Bemerk. im Ärztl. Verein zu München, Sitzung vom 5. VII. 1905. (Ref. Med. Klinik Nr. 33. 23. VII. 1905. S. 844 und Münchn. med. Wochenschrift 1905. Nr. 49. S. 2394).
85. Kirsch, Vortrag im Ärztl. Verein zu Dortmund, Sept. 1905. Arch. für Dermat. Bd. 78. 1906. S. 147.
86. Kiolemenoglou und v. Cube, Münchn. med. Wochenschr. Nr. 27. 4. VII. 1905. S. 1275.
87. Klingmüller, Diskuss.-Bemerk. in der Sitzung der medizin. Sektion der Schles. Gesellsch. für vaterländ. Kultur, Breslau 30. VI. 1905. (Ref. Berliner klin. Wochenschrift Nr. 34. 21. VIII. 1905. S. 1091.)
88. Kolb, Diskuss.-Bemerk. im Ärztl. Verein zu Nürnberg, Sitzung vom 16. XII. 1905. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 2. S. 86.)
89. Kopp, Diskuss.-Bemerk. im Ärztl. Verein zu München vom 5. VII. 1905. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 49. S. 2394.)
90. Kowalewski, Deutsche med. Wochenschr. 1905. S. 2098.
91. Kraus, Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 22. S. 592. (Sitzung der K. K. Gesellsch. der Ärzte in Wien 26. V. 1905.)
92. Kraus und Prantschoff, Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 37.
93. Krause, Diskuss.-Bemerk. in der Sitzung der medizin. Sektion der Schlesischen Gesellsch. für vaterländ. Kultur, Breslau 30. VI. 1905. (Ref. Berliner klin. Wochenschrift Nr. 34. 21. VIII. 1905. S. 1091.)
94. Krienitz, Deutsche med. Wochenschr. 1906 Nr. 22. 31. V. S. 872.
95. Kruse, Diskuss.-Bemerk. in der Niederrhein. Gesellsch. für Natur- u. Heilkunde zu Bonn, Dezember 1905. (Ref. Med. Klinik 1906. S. 102.)
96. Krzystalowicz, Monatsh. für prakt. Derm. 1905. Bd. 41. H. 6. S. 231.
97. Krzystalowitz und Siedlecki, Przegl. lekarski 1905. Nr. 31. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 34. S. 1367.)
97a. Derselbe, Przegl. lekarski. 1906. Nr. 17.
98. La Syphilis. 1906. Bd. 4. Heft 1. Jan. Berichte von Schaudinn und Hoffmann, Scholtz, Salmon et Macé, Burnet et Vincent, Levaditi et Salmon.
99. La Syphilis. 1906. Bd. 4. Heft 6. März. Referate von Des Boussières, Bandi et Simonelli, Bortarelli e Volpino, Nattan, Larrier et Brindeau, Borrel et Burnet, Thibierge, Ravaut, Levaditi, Bosc, Wallich, Bodin, Nicolas, Favre et André, Lumière, Petresco.
100. Lassar, Disk.-Bemerk. in der Berliner med. Gesellsch. vom 24. V. 1905. (Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 23.)
101. Derselbe, Referat über die Arbeiten von Siegel, Schaudinn, Hoffmann und Doehle. Dermatol. Zeitschr. 1905. Nr. 6. S. 418.
102. Launois, Diskuss.-Bemerk. in der Société médicale des hôpitaux de Paris, 23. VI. 1905. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 31. 1. VIII. 1905. S. 1518.)

103. **Legrain**, La Syphilis. 1905. Nr. 9. pag. 682.
104. **Lehmann**, Landesversamml. des Bayer. Med.-Beamten-Vereins vom 2. VI. 1905. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 24. S. 1171.)
105. **Leiner**, Ges. f. inn. Med. u. Kinderh. zu Wien, Sitzg. vom 20. VI. 1905. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 29. S. 1912.)
106. **Lesser**, Demonstration in der Sitzung der Gesellsch. der Charitéärzte. 8. VI. 1905. (Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 31. S. 99 und Med. Klinik 1905. Nr. 28. S. 717.)
106a. **Derselbe**, Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 8. S. 248.
107. **Levaditi**, Comptes rendus des séances de la Société de biologie. T. 8. pag. 342, 345 et 846. La presse médicale 1905. Nr. 43. pag. 337. Sem. méd. 24. V. 1905. pag. 247.
107a. **Derselbe**, Soc. de biol. 21. X. 1905. C. r. de la Soc. de biol. 1905. pag. 326. Ann. de l'Instit. Pasteur 1906. T. 25. pag. 41.
108. **Levaditi, Nobécourt et Darré**, Soc. de biol. 17. VI. 1905. Sem. méd. 1905. Nr. 25. 21. VI. 1905. pag. 296.
109. **Levaditi et Manouélian**, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1905. Nr. 34. Soc. de biol. 20. I. 1906. (Ref. C. r. de la Soc. de biol. T. 60. pag. 134.)
109a. **Dieselben**, Soc. de biol. 10. II. 1906. (Ref. C. r. de la Soc. de biol. T. 60. pag. 304.)
110. **Levaditi et Wallich**, Soc. de biol. 27. I. 1906. C. r. de la Soc. de biol. T. 60. pag. 191.
111. **Levaditi et Salmon**, Soc. de biol. 18. XI. 1905. C. r. de la Soc. de biol. T. 59. pag. 465.
112. **Levaditi et Petresco**, La Syphilis. Bd. III. H. 11. Dez. 1905. Presse méd. 30. IX. 1905.
113. **Levaditi et Sauvage**, Soc. de biol., séance du 28. X. 1905. C. r. de la Soc. de biol. T. 59. pag. 344.
114. **Levy-Bing**, Bull. méd. 1905. Nr. 49, 52, 54.
114a. **Derselbe**, La Syphilis 1905. T. III. Sept. H. 9.
115. **Lipschütz**, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 46.
116. **Löwenthal**, Diskuss.-Bemerk. in der Berliner medizin. Gesellsch., Sitzung vom 24. V. 1905. (Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 23.)
116a. **Löwenthal**, Diskuss.-Bemerk. in der Sitzung der Gesellsch. der Charitéärzte zu Berlin, 18. VI. 1905. (Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 32. S. 1024.)
116b. **Derselbe**, Demonstration in der Sitzung des Vereins für innere Medizin in Berlin, 19. VI. 1905. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 27. S. 1311.)
116c. **Derselbe**, Gesellsch. der Charitéärzte, Sitzung vom 18. I. 1906. (Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 283 und Med. Klinik 1906. S. 126.)
117. **Maclennan**, Brit. med. Journ. 1906. Nr. 2367.
118. **Maratin**, Journ. des accouch. Mai 1905.
118. **Derselbe**, La Syphilis 1905. T. III. Juli. H. 7.
119. **Mayer, M.**, Fol. Haematol. 1905. S. 484.
120. **Marzocchi e Garra**, Giorn. ital. d. mal. ven. e. d. pelle. 1905. Heft 6.
121. **Metschnikoff et Roux**, Bulletin de l'Acad. de médic. 1905. Nr. 20. pag. 441. (Séance du 16. V. 1905.) Semaine médic. 1905. pag. 234. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 24. S. 1181.)
121a. **Dieselben**, Ann. de l'instit. Pasteur 1904. pag. 661.
121b. **Dieselben**, La Syphilis 1905. T. III. Juni. H. 6.
122. **Mewborn**, Journ. of cutan. dis. 1905. pag. 457.
123. **Moritz**, Petersburger med. Wochenschr. 1905. Nr. 20. (Ref. Berl. klin. Wochenschrift 1905. Nr. 28.)
124. **Mulzer**, Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 36.
124a. **Derselbe**, Arch. f. Derm. 1906. Bd. 69. Heft 2 und 3. S. 387.

125. Nattan-Larrier et Brindeau, Soc. de Biol. 1906 und Febr. Nr. 4 und 5.
126. Neisser, Deutsche med. Wochenschr. 1906.
127. Neuberger, Ärztl. Verein zu Nürnberg, Sitzung vom 16. XI. 1905. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 2. pag. 86.)
128. Neumann, Naturh.-med. Verein zu Heidelberg, 25. VII. 1905. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 38. S. 1848.)
129. Nigris, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 36. S. 1431 und Nr. 51. S. 2070.
130. Nicolas, Lyon méd. 1905. Nr. 40. pag. 497.
131. Nicolas, Favre et André, La Syphilis 1905. T. III. Dez. H. 11.
131a. Dieselben, Lyon méd. 18. VI. 1905.
132. Noeggerath und Stähelin, Münchn. med. Wochenschr. Nr. 31. 1. VIII. 1905. S. 1381. Baseler med. Gesellsch. vom 6. VII. 1905. (Ref. Korresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1905.)
133. Omeltschenko, Russk. Wratsch. 1905. Nr. 29. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 34. 24. VII. 1905. S. 1367.)
134. Oppenheim, Diskuss.-Bemerk. in der Sitzung der K. K. Gesellsch. der Ärzte zu Wien vom 26. V. 1905. (Ref. Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 22.)
135. Oppenheim und Sachs, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 29. 20. VII. 1905. S. 1156. Wiener kl. Wochenschr. 1905. Nr. 45.
136. Paltauf, Diskuss.-Bemerk. in der Sitzung der K. K. Gesellsch. der Ärzte in Wien, 26. V. 1905. (Ref. Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 22.)
137. De Pascalis, Il Policlinico 1905. Nr. 28.
138. Paschen, Demonstration im Ärztl. Verein in Hamburg am 2. V. 1905. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 19. S. 932; Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 35. S. 1410; Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 25.)
138a. Derselbe, Demonstration im Ärztl. Verein in Hamburg vom 28. XI. 1905. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 49. S. 2394 und Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 206.)
138b. Derselbe, Ärztlicher Verein in Hamburg. 20. III. 1906. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1906. Nr. 13. S. 622.)
139. Pasini, Giorn. ital. d. mal. ven. e di pelle 1905. H. 3.
140. Petresco, Soc. de Biol. 1905. Dez.
141. Petzold, Inaug.-Diss. Königsberg. 1905.
142. Pielicke, Diskuss..Bemerk. in der Sitzung der Berliner medizin. Gesellsch. vom 24. V. 1905. (Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 23.)
143. Ploeger, Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 29. 28. VII. 1905. Vortrag im Ärztl. Verein München. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 39.
144. Pollio et Fontana, Gaz. dei ospedali 1905. Nr. 109. S. 1143.
145. Polland, Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 47.
146. Proca et Valinescu, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1905. Nr. 23.
147. Queyrat, Soc. méd. des hôpit. 16. VI. 1905. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 29. 18. VII. 1905.)
148. Queyrat et Joltrain, Soc. méd. des hôpit. 23. VI. 1905. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 31. S. 1518.)
149. Dieselben, La Syphilis 1905. T. III. Sept. S. 9.
150. Queyrat, Levaditi et Feuillié, Soc. de Dermat. Déc. 1905. Ann. de Derm. 1905. Nr. 12.
151. Raubitschek, Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 28.
152. Reckzeh, Diskuss.-Bemerk. in der Sitzung der Berliner medizin. Gesellsch. vom 24. V. 1905. (Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 23.)
153. Reischauer, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 34. 24. VIII. 1905. S. 1350.
154. Reitmann, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 25.
155. Reuter, Ärztl. Verein Hamburg. 16. 1. 1906. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1906. Nr. 16. S. 778.)

156. **Richards and Hunt**, Lancet 1905. Nr. 4283. S. 962 und 1906. V. I. Nr. 10. pag. 667.
156a. **Dieselben**, Lancet. 1906. I. Nr. 10. pag. 667.
157. **Rille**, Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 29. 18. VII. 1905.
157a. **Derselbe**, Leipziger med. Gesellsch., Sitzung vom 17. VI. 1905. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 38. S. 1528.)
158. **Rille und Vockerodt**, Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 34. 2. VIII. 1905. S. 1620.
159. **Risso und Cipollina**, Riforma med. 1905. Nr. 31. (Ref. Deutsche med. Wochenschrift 1905. Nr. 34. S. 1367.)
160. **Róna und Preis**, Vortr. in der Budapester Kgl. Ärzteges. vom 28. X. 1905.
161. **Roscher**, Vortrag geh. in der Berliner militärärztl. Gesellsch. vom 15. XII. 1905. (Ref. Med. Klinik 1906. Nr. 1, 2 u. 3.)
161a. **Derselbe**, Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 44, 45, 46.
161b. **Derselbe**, Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 8. S. 248.
161c. **Derselbe**, Gesellsch. der Charitéärzte, Sitzung vom 15. Febr. 1906. (Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 16. S. 492.)
161d. **Derselbe**, Ges. d. Charitéärzte, Sitzung vom 15. II. 1906. (Ref. in Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 21. 24. V. S. 861.)
162. **Sabolotny**, Russk. Wratsch. 1905. Nr. 23. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 28. 13. VII. 1905. S. 1127.) Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 35. S. 1698.
163. **Salmon**, La Semaine médicale 1905. Nr. 21. 20. V. 1905. S. 248.
163a. **Derselbe**, Gaz. des hôpit. 1905. Nr. 59. S. 704.
163b. **Derselbee**, Arch. génér. de méd. 1905. pag. 2646.
164. **Schaudinn**, Sitzung der Berliner med. Gesellsch. vom 23. V. 1905. (Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 23.)
164a. **Derselbe**, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 2. S. 72.
164b. **Derselbe**, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 42. 19. XI. S. 1665.
165. **Schaudinn und Hoffmann**, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 22. H. 2. S. 527. 23. IV. 1905.
165a **Dieselben**, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 18. 4. V. 1905. S. 711.
165b. **Dieselben**, Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 22. S. 673. Sitzung d. Berliner med. Gesellsch. vom 17. V. 1905.
165c. **Dieselben**, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 42 u. 43.
166. **Scherber**, Verhandl. der Wiener dermatol. Gesellsch., Sitzung vom 10. I. 1906. (Ref. Monatsschr. für prakt. Derm. 1906. Nr. 4. S. 201.)
167. **Schneider**, Vortr. im Heidelberger med. Ver. vom 8. V. 1906.
168. **Scholtz**, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 37. S. 1467.
168a. **Scholtz**, Vortr. im Verein f. wiss. Heilk. in Königsberg vom 13. XI. 1905.
168b. **Derselbe**, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 3.
169. **Schor**, Russk. Wratsch. 1905. Nr. 36. S. 1123. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 41. S. 1650.)
170. **Schridde**, Vortrag im Ärztl. Verein zu Marburg, 19. VII. 1905. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 32. S. 1563. 8. VIII. 1905.)
171. **Schulze**, Diskuss.-Bemerk. in der Sitzung der Berliner medizin. Gesellsch. vom 23. V. 1905. (Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 23.)
172. **Schütz**, Münchn. med. Wochenschr. 1906. S. 543.
173. **Sellheim**, Verein Freiburger Ärzte vom 30. VI. 1905. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 45. S. 2203.)
174. **Shennan**, Lancet 1906. Vol. I. Nr. 10. pag. 663 und Nr. 11. pag. 746.
175. **Siebert**, Demonstration der medizin. Sektion der Schles. Gesellsch. für vaterländ. Kultur in Breslau, Sitzung vom 30. VI. 1905. (Ref. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 34. 21. VIII. 1905. S. 1091.)
175a. **Derselbe**, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 40.

176. Sobernheim und Tomasczewski, Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 39. S. 1857.
177. Sokolow, Moskauer ven.-derm. Gesellsch., Sitzung v. 19. XI. 1905. (Ref. Monatsschrift für prakt. Derm. Bd. 41. Nr. 12. S. 622)
178. De Souza e Pereira, Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 44.
179. Spitzer, Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 31.
180. Taylor and Ballenger, Journ. of Amer. med. Assoc. Vol. 45. Nr. 20.
181. Thesing, Diskuss.-Bemerk. in der Sitzung der Berliner medizin. Gesellsch. vom 24. V. 1905. (Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 23.)
181a. Derselbe, Diskuss.-Bemerkgn. in der Sitzung der Berliner medizin. Gesellsch. vom 17. V. 1905.
181b. Derselbe, Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 28. S. 1337.
181c. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 32. 10. VIII. 1905. S. 1279.
181d. Derselbe, Sitzungsber. der Gesellsch. der naturforsch. Freunde 1905. Nr. 8/9 und 1906. Nr. 1.
181e. Derselbe, Zentralbl. f. Bakter. 1906. Nr. 3.
182. Thomsen und Chievitz, Bibliot. for Laeger. 1906. April.
183. Trautmann, Dermat. Zentralbl. 1905. Nr. 12.
184. Tschlenow, Wratsch. 1905. Nr. 24. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 35. S. 1698.)
184a. Derselbe, Diskuss.-Bemerk. Moskauer ven.-derm. Gesellsch, Sitzung vom 19. XI. 1905. (Ref. Monatsschr. für prakt. Derm. Bd. 41. S. 622.)
185. Veillon et Girard, Soc. de Derm. et Syph. 1905. Dez. S. 616. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 288.)
185a. Dieselben, Sem. méd. 1905. Nr. 52. pag. 619.
186. Versé, Med. Klin. 1906. Nr. 24. 17. VI. S. 626. Nr. 25. 24. VI. S. 653 und Nr. 26. S. 682.
187. Vincent, Diskuss.-Bemerk. in der Soc. médicale des hôpitaux de Paris. Séance du 23. VI. 1905. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 31. 1. VIII. 1905. S. 1518.)
188. Vockerodt, Leipziger med. Gesellsch., Sitzung vom 25. VII. 1905. (Ref. Med. Klinik 1905. Nr. 38. 27. VIII. 1905. S. 969 und Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 40. S. 1624.)
189. Volk, Diskuss.-Bemerk. in der K. K. Gesellsch. der Ärzte zu Wien, Sitzung vom 26. V. 1905. (Ref. Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 22.)
190. Vuillemin, P., Acad. des sc. de Paris, séance du 5. VII. 1905. (Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 29. S. 1421.)
191. Wechselmann, Diskuss.-Bemerk. in der Berliner med. Gesellsch., Sitzung vom 24. V. 1905. (Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 23.)
191a. Derselbe, Münchn. med. Wochenschr. 1906. S. 543.
192. Wechselmann und Löwenthal, Med. Klinik 1905. Nr. 26. 4. VI. 1905. S. 657.
192a. Dieselben, Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 32.
192b. Dieselben, Med. Klinik 1905. Nr. 33. 23. VII. 1905. S. 838.
193. McWeeney, Brit. med. Journ. Lancet. 10. VI. 1905. pag. 1262. (Ref. Deutsche med. Wochenschrift 1905. Nr. 25. S. 1007.)
194. Weitlaner, Wiener klin.-therapeut. Wochenschr. 1905. Nr. 45.
195. Werther, Gesellsch. für Natur- u. Heilkunde in Dresden, Sitzung vom 21. X. 1905. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 50. S. 2037.)
196. Winkler, Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 12.
197. Wolters, Med. Klinik 1905. Nr. 38. 27. VIII 1905. S 963.
197a. Derselbe, Med. Klinik 1905. Nr. 52. S. 1345.

Nachtrag.

198. Selenew, Journ. russe d. mal. cut. 1905. T. X. (Ref. Arch. f. Derm. 1906. Bd. 80. Heft 2. S. 285.
199. Müller, Deutsche Medizinal-Ztg. 1906. Jahrg. 27. Nr. 28. S. 301.
200. Gierke, Münchn. med. Wochenschr. 1906. Nr. 9.
201. Kreibich, Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 8.
202. Rosenberger, Amer. Journ. of med. scienc. January. 1906.
203. Thibierge, Ravaut et Burnet, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1906. Nr. 7.
204. Scherber und Mucha, Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 6.
205. v. Esmarch, Demonstrat. in der mediz. Gesellsch. in Göttingen. 1. III. 1906. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 27. S. 1099.)
206. Glass, Inaug.-Dissert. Leipzig. 1906.
207. Simmonds, Ärztl. Verein Hamburg. I. V. 1906. (Ref. Münchn. med. Wochenschrift. 1906. Nr. 19. S. 939.)
208. Bertarelli, Zentralbl. f. Bakter. 1906. Heft 3. S. 320.

Die erste Mitteilung Schaudinns und Hoffmanns (165) über ihre Befunde findet sich in den Arbeiten, die das Kaiserliche Reichsgesundheitsamt herausgibt und datiert vom 23. April 1905. Sie fanden nicht nur an der Oberfläche, sondern auch in der Tiefe von Primäraffekten und Papeln echte Spirochäten, die sie sowohl im frischen Präparat, als auch mit der Giemsaschen Azur-Eosinlösung gefärbt nachweisen konnten. Diese hier im Innern luetischer Krankheitsprodukte gefundenen Spirochäten waren überaus blass und zart, schwer färbbar und schwer zu erkennen; die Autoren nannten sie Spirochaete pallida. Ausserdem fand sich die von ihnen Spirochaete refringens benannte, welche weit grober, dunkler gefärbt ist und nichts für Syphilis Charakteristisches hat, sondern mit den sonst so von Berdal et Bataille und Csillag bei Balanoposthitis erosiva circinata und Róna sogar im Smegma gefundenen Spirillen identisch ist.

Die erste Bestätigung fand diese Neuentdeckung schon am 2. Mai in einer Demonstration zugleich der ersten solchen, welche Paschen (138) im ärztlichen Verein in Hamburg veranstaltete. Er färbte alte Präparate von drei Primäraffekten mit der neuen Giemsafarbe 1/2 Stunde lang und fand in allen die Spirochäten.

Am 4. Mai erschien in der „Deutschen Medizinischen Wochenschrift" eine weitere Mitteilung von Schaudinn und Hoffmann (165a). Sie konnten ihre frühere Mitteilung, dass sich zwei Arten der Spirochäten unterscheiden lassen, weiterhin bestätigen und vor allem noch sicherer als in der ersten Veröffentlichung betonen, dass „die blasse Form wie es scheint regelmässig in syphilitischen Primäraffekten, Genitalpapeln und indolenten Leistendrüsen vorkommt."

Sie hielten es für nötig vor allem den Saft geschwollener eine lange Wegstrecke von dem Primäraffekt entfernter Leistendrüsen zu

untersuchen. In zwei Fällen gelang dies durch Exstirpation; weiterhin konnten sie dasselbe nach einer von Hoffmann ausgearbeiteten Art der Drüsenpunktion mittelst Spritze erreichen. In allen acht Fällen, in denen dieser Drüsensaft untersucht wurde, fand sich die Spirochaete pallida. Sechs der Fälle waren höchstens acht Wochen alte Syphilis noch ohne Sekundärerscheinungen, zwei betrafen drei bis vier Wochen nach der Infektion untersuchte Patienten.

Die Spirochaete pallida wird genau charakterisiert. Dies Gebilde ist äusserst zart, im Leben sehr schwach lichtbrechend, lang, fadenförmig, spiralig gewunden, an den Enden zugespitzt; es ist lebhaftbeweglich und zwar durch Rotation um die Längsachse, Vor- und Rückwärtsgleiten und Beugebewegungen des ganzen Körpers, also nach der für die Spirochäten gegenüber den Spirillen charakteristischen Art und Weise. Die Länge der Spirochäten beträgt zwischen 4 und 14 μ, die Breite bis höchstens $^1/_4$ μ. Die Zahl der Windungen wird auf 6—14 angegeben. Diese sind nicht nur zahlreicher, sondern vor allem steiler — korkzieherartig — als bei der flacher wellenartigeren Refringens. Die Spirochaete pallida färbt sich sehr schwer, zunächt nur bei der Giemsafärbung.

Trotz ihrer regelmässigen Befunde dieser Spirochaete im Leistendrüsensaft Syphilitischer äussern sich Schaudinn und Hoffmann hier noch wie in ihrem ersten Bericht über deren ätiologische Bedeutung vollständig zurückhaltend.

In einer Demonstration im Städtischen Krankenhause am Urban führten Buschke und Fischer (28) bereits am 11. Mai folgendes aus: Sie hielten es für nötig die Spirochäten weitab von Genitalien und Mundhöhle (wo sich schon normalerweise Spirillen finden) zu suchen. Bei einem zehn Wochen alten an hereditärer Lues gestorbenen Kinde fanden sie denn die Spirochaete pallida im Ausstrich von Milz und Leber — die übrigens beide Veränderungen aufwiesen — in sehr grosser Zahl. Allein die Autoren machen sich selbst Einwände. Es handelt sich eben um Leichenmaterial, auch könne eine Sepsis vorliegen — hämorrhagische Nephritis, wie sie sich hier fand, gehört nicht zum Bild der hereditären Lues — und ferner könne es sich um Eindringen von Saprophyten handeln. Verff. weisen auf das Bemerkenswerte des Befundes der Spirochäten im Innern des Körpers hin, ohne ihn sicher zn deuten.

Wenige Tage darauf konnte auch Levaditi (107) in der Académie de Médecine Spirochäten aus der Pemphigusblase eines syphilitischen Neugeborenen demonstrieren. Es leitete diese Mitteilung Levaditis seine zahlreichen die Spirochäteperiode besonders bei kongenitaler Lues betreffenden ein.

Es folgt die erste Demonstration der Spirochäten durch Schaudinn und Hoffmann (165b) am 17. Mai in der Berliner medizinischen Gesellschaft. Zu den positiven Befunden in den tieferen Schichten der Primäraffekte und den Leistendrüsen war inzwischen am 5. Mai noch ein solcher, durch Punktion bei einer frisch syphilitischen Person gewonnen, hinzugekommen. Schaudinn betont, dass man nach den Bewegungen und dem Bau Spirillen und Spirochäten scharf trennen muss. Nach entwickelungsgeschichtlichen Studien rechnet er die eine flexible Gestalt besitzenden mit undulierender Membran umgebenen Spirochäten nicht zu den Spaltpilzen sondern zu den Urtieren. Diese Entwickelung ist allerdings nur bei der Spirochaete Ziemanni genauer bekannt, bei den anderen ist daher Obiges nur eine noch nicht sicher bewiesene Vermutung. Die Kleinheit, Zartheit, Art der Windungen der Spirochaete pallida wird wie schon früher betont. Schaudinn verwendet jetzt die Grüblersche fertige Giemsa-Mischung und färbte eine Stunde. Hoffmann und Gonder gelang die Färbung auch mit Anilinwassergentianaviolett (24 Stunden) und Fuchsin. Es wird hier die gleich zu besprechende wichtige neue Tatsache zuerst mitgeteilt, dass Metschnikoff in Primäraffekten (so einem noch nicht ulzerierten) von Makaken ebenfalls die Spirochaete pallida gefunden, ein Postulat, das Schaudinn und Hoffmann schon vorher theoretisch aufgestellt. Im zweiten Teil des Vortrages teilt Hoffmann mit, dass sie bisher mit positivem Erfolg sieben Primäraffekte, darunter zwei noch völlig geschlossene, eine Anal- und acht Genitalpapeln untersucht, ferner nunmehr zwölf Leistendrüsen und Milzblut. Kontrollpräparate von einem Bubo nach weichem Schanker karzinomatösem, sarkomatösem und lupösem Gewebe wiesen die Spirochäten nicht auf. Es folgte auf diese Vorträge sowohl am 1. als am 17. Mai eine lebhafte Diskussion, die ich hier der Einheitlichkeit wegen zusammenfasse, obwohl in diesem Zwischenraume andere Arbeiten veröffentlicht wurden, auf die ich dann sofort zurückkomme.

Der erste Widerspruch gegen Schaudinn und Hoffmanns Mitteilungen wurde ausgesprochen von Thesing (181a). Er hält die demonstrierten Spirochäten nach wie vor für Bakterien, da weder Kerne, noch Geisseln, noch eine undulierende Membran, die sie als Protozoen charakterisieren könnten, nachgewiesen seien. Thesing drückt ferner den Verdacht aus, die Syphilisspirochäten möchten aus der mit Dextrin versetzten für zahlreiche Mikroorganismen einen günstigen Nährboden darstellenden Giemsalösung, nicht aus den Geweben stammen. Er glaubt dies in der Tat positiv nachgewiesen zu haben. Dass Schnittpräparate die Spirochäten nicht aufweisen, befremdet Thesing auch. Er hält daher grosse Skepsis für angebracht.

Buschke (27) kommt nochmals auf seinen schon publizierten oben

besprochenen Fall zurück. Da er nachträglich auch in den Blutpräparaten, die zu Lebzeiten des Kindes gemacht worden waren, die Spirochäten gefunden (wie auch ein Nachtrag (28a) zu der schon zitierten Veröffentlichung besagt), fällt der von ihm selbst früher gemachte Einwand, es könne sich um einen Leichenbefund handeln, weg. Dagegen bleiben die anderen Einwände — es könne sich um eine akzidentelle septische Infektion oder um Saprophyten handeln — bestehen. Auch er mahnt daher zur Vorsicht. Wichtig ist an dieser Mitteilung der hier zum ersten Mal gelungene Nachweis der Spirochäten im kreisenden Blut.

Pielicke (142) bestätigt die Befunde Schaudinns vollkommen. Unter drei untersuchten punktierten Inguinaldrüsen fand er die Spirochäten in zwei Fällen. Ebenso (Frosch) zweimal in von der Unterfläche exzidierter Sklerosen angelegten Präparaten, ferner in einer Papel vom Oberarm. Nach Frosch widersteht die Giemsafärbung der Spirochäten-Differenzierung mit Essigsäure. Gegenüber Thesing hält er es für unmöglich, dass diese Gebilde aus der Farblösung stammen; so fand er sie mit derselben Farblösung nicht im Blut und in Gummigeschwülsten.

Auch Wechselmann (191) und Löwenthal (116) bestätigen die Spirochätenbefunde. Sie fanden dieselben in Primäraffekten und Papeln, nicht im Blut und Drüsensaft. Wichtig ist ihr Nachweis der Spirochäte in einer abgetragenen ganz geschlossenen Papel aus der Deltoidesgegend, also in weit von den Genitalien abliegender Gegend. Löwenthal (116) weist gegenüber Thesing darauf hin, dass die Giemsalösung kein Dextrin enthalte, infolge ihrer Zusammensetzung überhaupt keinen günstigen Nährboden darstelle und vor allem, dass man die lebende Spirochäte auch im frischen Präparat beobachten könne. Interessant ist die Mitteilung, dass er in einer grossen Zelle im Protoplasma neun Spirochäten gefunden; ferner glaubt Löwenthal, dass lange Spirochäten aus mehreren Individuen bestehen, was man vor allem mit Hilfe des Ultramikroskops erkennen kann; mit diesem glaubt er auch Kerne in der Spirochäte festgestellt zu haben. Sehr kleine Einzelgebilde fand er bei einem schon mit Quecksilber behandelten Falle.

Thesing (181) kommt nochmals auf dieselben Einwände zurück, wobei er die Ansicht ausspricht mit abgekochter Giemsalösung (obwohl die Farbfähigkeit dabei nicht leide) liessen sich die Spirochäten nicht darstellen und meint ferner auch die von Schaudinn demonstrierten Präparate der Spirochaete pallida zeigten unter sich grosse Verschiedenheiten.

Reckzeh (152) fand unter sechs Luesfällen zweimal Spirochäten im Blut zur Zeit des Ausbruches des Exanthems; vielleicht lagen Degenerationsformen der Spirochäten vor. In drei Fällen von Syphilis

enthielt der Drüsensaft die Spirochäte; in zwei Kontrollpräparaten fanden sie sich nicht. In der Giemsalösung selbst fand er nie Spirochäten. Plehn sah, wie er in der gleichen Diskussion bemerkt (siehe Berliner klin. Wochenschr. Nr. 23), sie in zahlreichen zu anderen Zwecken angelegten Blutpräparaten mit dieser Lösung auch nie.

Im Schlusswort widerlegt zunächst Schaudinn und sodann Hoffmann nochmals die Einwände Thesings. Man kann die Spirochäte auch ohne jeden Farbenzusatz lebend unterscheiden, ferner sie auch mit anderen Farblösungen färben, Kontrollpräparate enthielten sie auch nie, und in einem Präparate z. B. liegt eine solche deutlich zwischen Deckgläschen und Blutkörperchen, kann also unmöglich aus der Farbflüssigkeit stammen. v. Bergmann (10) schliesst die Diskussion, „bis wieder ein anderer Syphilis-Erreger unsere Aufmerksamkeit in Anspruch nimmt."

In der Sitzung der Academie de Médecine vom 18. Mai teilt Metschnikoff (121) seine Befunde mit. Er konnte unter sechs Affen bei vier im Primäraffekte die Spirochäte nachweisen, so auch bei einem Makaken in einem solchen am Augenbrauenbogen und in der gleichen Prozentzahl fand er sie bei der Untersuchung menschlicher Syphilisprodukte besonders in frischen Papeln. In diesen acht Fällen, in denen sich die Spirochäten fanden, entsprachen sie durchaus der Beschreibung Schaudinns und Hoffmanns. In Kontrollpräparaten der Haut fanden sie sich nie. Gefärbt wurde mit Giemsalösung 16—20 Stunden oder nach der Methode Marinos (Azurblau in methylalkoholischer Lösung und Nachfärben mit dünner wässeriger Eosinlösung), die zwar nicht so gut wie die Giemsalösung, dagegen bereits in ¹/₄ Stunde die Spirochäten darstellt. Metschnikoff spricht sich als erster entschieden für die ätiologische Bedeutung der Spirochaete pallida aus: „la syphilis est vraisemblablement une spirillose chronique due au Spirochaete pallida."

Die gleichen Befunde finden sich in dem Artikel von Metschnikoff und Roux vom 17. Mai im Bulletin médical niedergelegt. Auch die Vorgeschichte der Spirochäten wie sie hier erzählt wird ist interessant. Die von Donné, Alvaret und Pavell, Berdall, Bataille und Róna gefundenen Spirillen entsprechen höchstens der Spirochaete refringens.

Borrel et Gonjou fanden dagegen schon 1903 in einem Schanker eine Anzahl kaum färbbarer Spirillen; da diese aber in weiteren Primäraffekten, Papillen und in plaques muqueuses des Mundes sich nicht wieder fanden, wurde der Entdeckung kein Gewicht beigelegt. Vielleicht handelte es sich schon hier um die Schaudinnsche Spirochäte.

Bordet (17) hat übrigens in der Sociéte royale des sciences médicales et naturelles in Brüssel am 1. Mai 1905 alte Präparate demonstriert. Hier wäre auch vielleicht an eine Bemerkung Metschnikoffs (121 a) selbst aus dem Jahre 1904 zu erinnern. Er dachte damals schon bei der Syphilisätiologie an Spirillen, denn er schreibt: „si les parasites de la Syphilis étaient des spirilles, beaucoup plus petits que ceux d'Obermeier etc.“ Aus der Unbeweglichkeit der in der untersuchten Flüssigkeit suspendierten Blutkörperchen schliesst er aber damals, dass solches nicht wohl möglich sei, da der Syphiliserreger unbeweglich sein müsse.

Jacquet (79) berichtet in der Société médicale des hôpitaux vom 19. Mai 1905, dass er in einer Reihe sekundärer Syphilisformen die Spirochäte gefunden. Am 20. Mai erstattete Salmon (163) in der Société de Biologie über zahlreiche Exemplare der Spirochaete pallida Bericht, die er in der Pemphigusblase eines hereditär-syphilitischen Kindes gefunden — während dessen Blut und Nasenschleim solche nicht enthielt — und am gleichen Tage berichtet Levaditi (107) ebendaselbst über einen ganz entsprechenden Befund; ferner fand Levaditi bei einem zweimonatlichen an hereditärer Syphilis gestorbenen Kinde in Milz, Lunge und besonders Leber zahlreiche Spirochäten vom Pallida-Typus.

Der grossen Berliner Demonstration und Diskussion entsprach in Wien eine solche am 26. Mai.

R. Kraus (91) demonstriert zunächst die Spirochaete pallida. Er fand sie wenn nicht konstant so doch sehr häufig in syphilitischen Produkten, doch sind die Exemplare oft spärlich. Nach zwölfstündigem Stehenlassen von Sklerosen, welche frisch Spirochäten enthielten, fanden sich solche nicht mehr. Wichtig ist auch noch Kraus Erfahrung den Präparaten möglichst wenig Blut beizumischen.

Kontrolluntersuchungen anderer Hauterkrankungen verliefen stets negativ. Auch nichtsyphilitische Lymphdrüsen enthielten keine Spirochäten, während sich solche in syphilitischen fanden. Morphologisch der Spirochaete pallida ähnliche Formen fand Kraus (und Sternberg) bei Balanitis, spitzen Kondylomen, im Smegma, doch färbten diese sich weit leichter als die Spirochaete pallida. Doppelfärbungen scheinen daher möglich.

Die Züchtung wird nach Kraus' Erfahrungen an anderen Spirochäten kaum gelingen. Er betrachtet die Spirochaete pallida mit grosser Wahrscheinlichkeit als den Erreger der Syphilis.

In der Diskussion weist zunächst Paltauf (136) auf die Bedeutung der Schaudinnschen Entdeckung in der Richtung hin, dass der Erreger der Syphilis nicht den Bakterien, sondern den Flagellaten zugehört. Er geht kurz auf die von Schaudinn genauer erforschten Charakteristika ein.

Volk (189) fand unter vierzehn Luesfällen in der Majorität der Fälle die Spirochaete pallida in Sklerosen und Papeln, in Lymphdrüsen nur einmal. Siebzehn Kontrolluntersuchungen wiesen diese niemals auf.

Ehrmann (44) berichtet über auf seiner Station von Lipschütz angeführte Nachuntersuchungen. Es wurde die Spirochaete pallida in syphilitischen Papeln, darunter einmal in einer solchen der Tonsille nachgewiesen, in Kontrollpräparaten dagegen stets vermisst.

Oppenheim (134) berichtet, dass auch in der Fingerschen Klinik die Spirochäte sowohl im Sekret von Sklerosen wie von Papeln aufgefunden wurde.

Auch noch in den Mai fallen die Mitteilung von Maratin (118) und die bereits an anderer Stelle zitierte Arbeit Doehles (36), in der er auf seine früheren Bazillenbefunde bei Syphilis zurückkommt und kleine, bewegliche Protoplasmafäden, die er im Blute Syphilitischer manchmal gefunden, für mit der Spirochaete pallida identisch erklärt; gefärbt hatte er diese Gebilde nicht.

Am 31. Mai veröffentlicht Levaditi (107) die erste ausführliche Mitteilung über die Spirochaete pallida bei kongenitaler Lues. Er fand sie bisher in drei Fällen, in Pemphigusblasen, Milz, Leber, Lunge, in einem Fall sogar zu grossen Haufen agglutiniert.

Am 2. Juni bespricht Lehmann (104) in der Landesversammlung des bayrischen Medizinalbeamtenvereins unter anderen Protozoen auch die Schaudinnsche Spirochäte.

Im Lyon médical vom 4. Juni erklärt auch Horand (75), dass die Schaudinnsche Spirochäte einer Entwickelungsform der früher von ihm bei Syphilis beschriebenen offenbar in allen Formen auftretenden Mikroben entspricht.

Vuillemain (190) beklagt den Namen der von Schaudinn gefundenen Gebilde, d. h. ihre Bezeichnung als Spirochäte, da diese für den Algen nahestehende pflanzliche Gebilde gelte, jene aber nach Schaudinns Mitteilung zu den Protozoen zu rechnen sei. Er schlägt daher den Namen „Spironema pallida“ vor.

Wechselmann und Löwenthal (192) führen ihre Befunde, deren Kern sie schon in den oben wiedergegebenen Diskussionsbemerkungen mitgeteilt, noch etwas weiter aus; sie schliessen: „es ist nach allen diesen Befunden wahrscheinlich, dass zwischen Syphilis und Spirochaete pallida eine Beziehung obwaltet.“ Für deren ätiologische Bedeutung sind noch fortgesetzte Untersuchungen nötig.

In einem Nachtrag zu den früheren Mitteilungen von Schaudinn und Hoffmann berichtet letzterer über Befunde von Spirochaete

pallida bei einem zehn Stunden nach der Geburt gestorbenen hereditär-syphilitischen Kind in Leber, Pemphigusblasen, Milz und Inguinaldrüsen. Auch in sekundären, völlig geschlossenen Hauptpapeln, weit von den Genitalien entfernt, fanden Schaudinn und Hoffmann die Spirochaete pallida.

Am 6. Juni demonstriert K. Herxheimer (68a) im Frankfurter ärztlichen Verein die Spirochäte. Er fand sie — und zwar allein — in achtzehn Syphilisfällen, davon zweimal in Exanthemen. Zweimal glaubt er die Spirochäte in Gewebsschnitten gesehen zu haben. Es ist dies der erste allein noch mit aller nötigen Reserve gedeutete derartige Befund. In einer späteren Sitzung desselben Vereins teilt H. auch mit, dass er in der Spirochaete refringens zweimal einen Kern habe nachweisen können, ein Beweis für die Protozoennatur der Refringens, die besonders im Hinblick auf die Analogie zu der Spirochaete pallida wichtig ist.

Am 7. Juni bespricht Fränkel (53) in Halle seine einschlägigen Befunde. Die Spirochäte fand er in sechs Primäraffekten, Drüsensaft und einer Analpustel. Spitze Kondylome und sonstige Kontrollpräparate wiesen sie nie auf. Die Zahl der Windungen ist sehr verschieden, acht bis zehn ist das häufigste, doch beobachtete Fr. von vier bis vierzehn. „In der Tat muss man ohne weiteres zugestehen, dass man nach dem augenblicklichen Stand der Dinge kaum noch an der ätiologischen Bedeutung der Spirillen für die Entstehung der Syphilis zu zweifeln vermag.“

Am nächsten Tage findet in der Gesellschaft der Charitéärzte eine Besprechung der Spirochäte statt. Lesser (106) erklärt zum Schlusse eines anderweitigen Syphilisvortrags, dass seiner Meinung nach die Spirochäte der Erreger der Syphilis sei. Hoffmann (72a) berichtet über den Fortgang ihrer Untersuchungen. Er bespricht nochmals die Befunde der Spirochaete pallida in Primäraffekten etc. und fasst die Ergebnisse der anderen Autoren, welche inzwischen, seien es positive Resultate in syphilitischem Material, seien es negative in anderem Kontrollmaterial gehabt, zusammen. Von den Fällen, die Hoffmann selbst untersuchte, kommen zu den schon früher besprochenen neu hinzu die Leber und Pemphigusblasen eines an kongenitaler Lues gestorbenen Kindes, in welcher sich die Spirochaete pallida fand. Er glaubt nicht, dass die von Doehle beschriebenen Gebilde mit der Spirochäte identisch sind, denn jene finden sich im Blute, diese gerade hier auffallend selten. Das Virus wandert, wie es Hoffmann scheint, sehr schnell aus der Blutbahn heraus in die perivaskulären Lymphräume. Man soll daher bei Entnahme des Gewebsaftes möglichst Blutbeimengung vermeiden.

Den Primäraffekt reibt man am besten mit einem starken Platindraht, bis man einen klaren Tropfen Gewebsflüssigkeit erhält.

Auf eine Anfrage Blumenthals zu diesem Vortrage erwidert Hoffmann, dass sie in den syphilitischen Geweben mit der Spirochaete pallida zusammen „Bacilli fusiformes" nicht gefunden haben. Löwenthal (116a) hat neben der Spirochaete pallida sehr feine Bazillen gesehen, die er für dem Entwickelungsgang der Spirochäte selbst zugehörend hält. Vielleicht ist es auch bei anderen Spirochäten mit einem Teil dieser symbiotischen Bazillen ähnlich. Auch Hoffmann und Schaudinn haben, wie ersterer zum Schluss der Diskussion noch mitteilt, ähnliche Gebilde gesehen, die vielleicht Entwickelungsstadien der Spirochäte darstellen, doch ist darüber ein sicheres Urteil noch nicht möglich.

Die erste englische Mitteilung über die Spirochäte bei Syphilis stammt von Mc. Weeney (193). Er konnte in neun untersuchten Fällen primärer und sekundärer Syphilis die Spirochäte nachweisen, in den Produkten eines Tertiärsyphilitischen und Nichtsyphilitikers dagegen nicht. Mc. Weeney schätzt die Grösse der Spirochäten auf 7—18 μ, im Durchschnitt auf 12 μ, die Zahl der Windungen auf meist 7—8. Er glaubt eine Art undulierender Membran und an einem Ende ein grösseres Granulum, vielleicht einen Kern wahrgenommen zu haben. Als beste Farbmethode fand auch er die Giemsamethode, bei der die Spirochaete pallida sich rötlich färbt, im Gegensatz zu den blau gefärbten Bakterien. Auch aus dem Vergleich mit anderen durch Trypanosomen verursachten Erkrankungen — Dourine, Kala-Azar — leitet Mc. Weeney die Möglichkeit des ätiologischen Konnexes der Spirochäte mit Syphilis ab.

Bayet (6a) hält über die Spirochaete pallida, welche er unter anderem bei einem kongenital syphilitischen Kinde in Milz und Leber gefunden, am 10. Juni einen Vortrag in der „Société clinique des hôpitaux" in Brüssel.

Bertarelli, Volpino und Bovero (11) berichteten über ihre Untersuchungen zuerst am 16. Juni in der R. academia in Turin und veröffentlichten sie später (24. November, auch in deutscher Sprache. Sie sind ausserordentlich wichtig, weil die italienischen Forscher die erste zuverlässige Methode die Spirochäten auch in Schnittpräparaten darzustellen angaben. Unter 42 Fällen primärer und sekundärer Syphilis fanden sie die Spirochäte 26 mal. Zu den negativen Fällen gehörten auch solche, bei denen schon länger angewandte Quecksilberbehandlung das Nichtauffinden der Spirochäte erklärt. Im Drüsensafte fand sie sich ebenfalls nicht und ebensowenig im Blut von Roseolaflecken. Die Autoren fanden nun in Milz und Leber eines tertiär-syphilitischen Kindes bei Silberimprägnation Gebilde, die sich bei anderen Neugeborenen nicht

fanden und die sie unbedingt für Spirochäten halten mussten. Die Methode lehnt sich an die van Ermengensche für Geisseln an. Man imprägniert mit 0,5 % Silbernitratlösung, bringt die Schnitte in ein Bad von Gerb- und Gallussäure sowie essigsaurem Natron auf 1/4 Stunde und dann nochmals in die Silberlösung bis sie wieder bräunlich-gelb geworden sind. Nunmehr können sie gewaschen und weiter behandelt werden. Auch in Deckglaspräparaten färbten sich die Spirochäten, wenn auch weniger gut, nach dieser Methode. Die Verfasser beobachteten besonders im Mund und Sputum Spirochätenformen, die der Pallida sehr ähnlich waren. Diese färbten sich aber in wässeriger Methylenalaunlösung in 1/4 Stunde, die Pallida niemals. Weitere Charakteristika aber sind nötig, um die Spirochaete pallida stets sicher von anderen Spirochätenformen trennen zu können.

Eine ausführliche Arbeit stammt von Rille (157a) (Vortrag in der Leipziger medizinischen Gesellschaft am 17. Juni). Er fand im Verein mit Vockerodt die Spirochäten in 5 Primäraffekten einer Skleradenitis inguinalis, einem Condyloma latum und einer grosspapulösen Effloreszenz. Er beobachtete eine Spirochäte die sich in 12—13 Windungen um die halbe Zirkumferenz eines roten Blutkörperchens schlang und mit diesem in einer Ebene lag; auch dies spricht entschieden gegen den Thesingschen Einwand die Spirochäten möchten aus der Farbflüssigkeit stammen. Rille glaubt die Spirochäte pallida schon 1894 gesehen zu haben (er beizte damals die Präparate mit Salpetersäure und Kreosot und färbte mit heissem Löfflerschen Methylenblau), da aber damals gerade von Berdal und Bataille Spirochäten bei Balanitis beschrieben wurden, stand er von weiteren Untersuchungen ab.

Queyrat (147) misst der Spirochäte auch zum mindesten eine gewisse diagnostische Bedeutung bei; er fand sie im Ulcus durum, nie dagegen in weichen Schankern oder in der Syphilis nur ähnlichen Erkrankungen, auch seltener in syphilitischen Produkten nach Behandlung.

Levaditi, Nobécout und Darré (108) fanden bei einem hereditär syphilitischen Kind die Spirochäte in den Pemphigusblasen, konnten sie dagegen in den anderen — übrigens unveränderten — Organen nicht nachweisen.

Löwenthal (116a) bespricht am 18. Juni im Verein für innere Medizin zu Berlin den Einfluss des Quecksilbers auf die Spirochäten die er bei Sklerose, Papeln etc. konstant gefunden; sie degenerieren bei der Behandlung und verschwinden dann völlig.

Am nächsten Tage bespricht Doutrelepont (38) die Spirochaete pallida in der Bonner Gesellschaft für Natur- und Heilkunde.

Leiner (105) demonstriert in der Wiener Gesellschaft für innere

Medizin und Kinderheilkunde Spirochäten aus Pemphigusblasen eines hereditär luetischen Kindes.

Reitmann (154) schlägt eine andere Farbmethode für die Spirochäte vor, die zudem in kurzer Zeit färbe, und sie so für weniger Geübte leichter auffindbar mache. Fixieren in Alkohol absolutus, Einlegen der Deckgläschen in destilliertes Wasser, Beizen fünf Minuten in 2 % Phosphorwolframsäurelösung; Abspülen dieser mit 70 % Alkohol, Einlegen in destilliertes Wasser, Färben unter Erwärmung in Karbolfuchsin, Waschen, Abspülen in 70 % Alkohol, Einbetten.

In der „Société médicale des hôpitaux“ zu Paris vom 23. Juni berichten wiederum eine Anzahl Forscher über positive Spirochätenbefunde, zunächst Queyrat und Joltrain (148) (s. oben) sodann Launois (102), der im Ulcus durum Vincentsche Bazillen mit der Spirochäte vergesellschaftet fand, und ferner Vincent (187), der darauf aufmerksam macht, dass in diesem Falle auffallend viele Spirochäten vorhanden waren, was mit der besonderen Malignität des Falles zusammenhängen mag. Jacquet (79a) erklärt die Spirochätenbefunde für täuschend, da er zuerst in zwei Fällen solche nachweisen konnte und seitdem nie mehr.

Es folgt eine genauere Beschreibung ihrer Befunde von K. Herxheimer und Hübner (69).

Sie berichten über 16 Fälle, unter denen ihnen in 15 der Nachweis der Spirochaete pallida glückte. Zwei fragliche Fälle von Ulcus induratum enthielten solche nicht, im Blut und in den Organen eines hereditär-syphilitischen Kindes fanden die Autoren keine Spirochäten, ferner auch nicht im Lymphdrüsensaft. In pustulös gewordenen Papeln am Rücken, also weit entfernt von der Eintrittspforte des Giftes, liess sich die Spirochäte nachweisen. Auch auf die Spärlichkeit, in der sich diese meist findet, und die Schwierigkeit ihrer Erkennung weisen die Autoren hin.

Sie färbten ausser mit Giemsalösung mit Azur-ähnlichen Farbstoffen nämlich Nilblau B. R. oder Capriblau je 1 : 1000 etwa 16—24 Stunden lang die Spirochäte ebenfalls dunkelblau bzw. grau. Wichtig ist, dass, wie bereits erwähnt, in einem Fall in einem Gewebsschnitt eines Ulcus induratum zwei der Spirochaete pallida völlig gleichende Gebilde mit Nilblau nachgewiesen wurden.

In der „Deutschen medizinischen Wochenschrift“ weist Giemsa (58) auf seine neue, haltbare Azurlösung, die ausser Methylalkohol auch Glyzerin enthält, hin; ihr Farboptimum für Spirochäten ist ein einstündiges Färben. Mikroorganismen finden sich in der Lösung nicht; die von Thesing aus der Giemsalösung dargestellten hält Giemsa für feinste Farbstoffniederschläge.

Am 30. Juni findet eine Demonstration von Siebert (175) in der Gesellschaft für vaterländische Kultur in Breslau statt.

Unter 32 Luesfällen, von denen 29 (sekundäre Lues) brauchbar waren, wurde die Spirochäte 21 mal gefunden, und zwar in Kondylomen, Papeln, Pusteln, nicht dagegen in Blut und Zerebrospinalflüssigkeit. In Lungen, Leber, Milz und Mesenterialdrüsen eines hereditär-syphilitischen Kindes wurde die Spirochäte ebenfalls nachgewiesen. In 15 Kontrollfällen, Ulcera molla etc., fand sie sich nie.

Klingmüller (87) hebt in der Diskussion hervor, dass sich die Spirochäte nach Filtrieren durch Berkefeldtrichter nie fand, was mit seinen Impfversuchen (s. Klingmüller und Baermann) übereinstimmt.

Krause (93) macht auf die gelegentlichen Schwierigkeiten der Unterscheidung der Spirochaete pallida von anderen Spirillen in Sputum, Nasenschleim, Organen etc., aufmerksam.

Am gleichen Tage findet in Freiburg eine Demonstration durch Sellheim (173) statt und hält in Rostock Wolters (197) einen Demonstrationsvortrag. Er stellt zunächst alle bis dahin (nicht nur bis zum Vortrag bis zum 30. Juni, sondern bis zur Veröffentlichung dieses am 27. August) bekannten Befunde ausserordentlich übersichtlich zusammen, so die Fundorte, die negativen Kontrollpräparate, morphologischen Verhältnisse der Spirochäte, Schwierigkeiten bei deren Aufsuchen etc. etc.

Er selbst konnte die Spirochäte in zwei Primäraffekten, zwei Genitalpapeln und Effloreszenzen eines papulo-pustulösen Syphilids nachweisen. Auch im Blut aus der Armvene einer an Roseola und Kondylomen leidenden Frau konnten ganz vereinzelte Exemplare der Spirochaete pallida aufgefunden werden. Bei zwei anderen Blutentnahmen bei Exanthemrezidiven wurden sie nicht gefunden. Ein zerfallenes Gumma wies solche auch nicht auf; Kontrollpräparate von Balanitis, Erythema induratum, Akne, Lupus auch niemals. Ebensowenig zwei Geschwüre, deren Charakter unsicher war.

Mit Recht legt Wolters (197) auf den Blutnachweis das grösste Gewicht. Auch er sagt, dass die wachsende grosse Zahl positiver Befunde die ätiologische Bedeutung der Spirochäte für die Syphilis immer mehr stützt.

Sabolotny (162) fand unter 29 Syphilisfällen in 13 und zwar in Primäraffekten, Papeln, Lymphdrüsen, Roseola die Spirochaete pallida. In Papeln fand sie sich am meisten und auch in noch nicht nässenden, an Hals, Brust, Oberschenkel gelegenen. Auch im Primäraffekt eines mit syphilitischem Material (exzidierte Papeln, auch Lymphdrüsen, welche auch die Spirochäte aufwiesen) geimpften Affen fand sie sich. Sobolotny beizte die Präparate mit 5% Karbolsäure und färbte $1/4$ Stunde mit einem frisch bereiteten Gemisch von 1,0 % Azur und 0,2 % Eosin unter Erwärmen.

Tschlenow (184) fand die Spirochaete pallida in sämtlichen acht untersuchten Primäraffekten, ebenso in acht nässenden Papeln, einmal in Zungenpapeln und einmal im Saft eines Bubos. Normaler Vaginalschleim, Gonorrhöe, weicher Schanker, spitze Kondylome, Balanoposthitis (je ein Fall) enthielten die Spirochäte niemals.

Almkvist uud Jundell (1) fanden unter sieben Fällen von Syphilis die Spirochaete pallida sechsmal, im Lymphdrüsensaft und im Blut dagegen nie, ferner niemals bei Kontrolluntersuchungen.

Gehen wir nun über zu den während des Monats Juli mitgeteilten Befunden, so muss ich hier Pasini (139) erwähnen, der in acht untersuchten Primäraffekten regelmässig die Spirochäte fand, ebenso in einer Papel vom Hals und in einer Plaque muqueuse der Mundhöhle, nicht dagegen im Blute Syphilitischer, ferner nicht in drei Ulcera mollia, bei zwei Fällen von Balanoposthitis erosiva, bei einer Stomatitis ulceromembranosa und im Smegma.

Sodann folgt nun der erste besser fundierte Einwand gegen die ätiologische Bedeutung der Spirochäte. Kiolemenoglou und von Cube (86) geben nämlich an, dass sie Spirochäten, die sich von der Pallida in nichts unterscheiden (zugespitzte Enden, 6—12 μ Länge, 4—10 Windungen) festgestellt haben bei:

1. syphilitischen Bildungen;
2. Balanitischem Sekret einer entzündlichen Phimose, bei dem allerdings ein larvierter Primäraffekt dahinter stecken könnte;
3. im Eiter eines gonorrhoischen Abszesses bei einer Person mit Leucoderma colli specificum;
4. bei einfacher Balanitis;
5. im Eiter von skrofulodermatischen Abszessen;
6. in Zerfallsprodukten eines jauchigen Karzinomes;
7. im Saft spitzer Kondylome.

Besonders das Karzinom, bei dem Lues ausgeschlossen war und welches Spirochäten mit neun und mehr charakteristischen Windungen aufwies, sei auffallend. Daneben fanden sich stets Refringensformen und oft Zwischenformen zwischen beiden. Auch atypische Formen, z. B. 2—3 Windungen, die im übrigen ganz der Pallida gleichen, waren zu beobachten. Eine Unterscheidung zwischen diesen Formen halten die Autoren unter Umständen für ganz unmöglich. Da die Refringens und die atypischen Formen besonders in stagnierenden Sekreten sich fanden, machen sie den Eindruck von Saprophyten. Da aber auch Pallida dabei war — wenigstens Formen die ihr durchaus gleichen — könnte es sich auch hier um saprophytisches Vorkommen handeln. Die Autoren halten Fränkels Zuversicht für verfrüht, „da wir zum mindesten noch nicht in der Lage sind charakteristische Unterscheidungsmerkmale zwischen den bei luetischen und nichtluetischen Krankheitsprodukten vorkommenden Spirochätenformen festzustellen“.

Dieselben Einwände wiederholte v. Cube am 5. Juli im Anschluss an einen Vortrag von Plöger (143) im ärztlichen Verein in München. Gehen wir zunächst zu diesem über. Plöger stellt die Angaben der

verschiedenen Autoren über die Zahl und Länge der einzelnen Windungen der Spirillen zusammen. Die Grösse derselben scheint zwischen $^1/_3$ und $1^1/_3$ μ zu schwanken. Plöger empfiehlt daher alle Spirochäten mit einer Grösse von 2 μ und darüber der einzelnen Windung als Refringens, nicht als Pallida anzusehen. Die grössten Formen der letzteren fanden sich stets im Drüsensaft. Daraus, dass sich die Spirillen so häufig an rote Blutkörperchen anlegen, schliesst Plöger, dass sie vielleicht von diesen weiter getragen werden. Er glaubt an der Spirochaete pallida auch eine undulierende Membran gesehen zu haben. Zur Färbung empfiehlt er Deckgläschen ohne Fixieren 1 Minute in Czaplewskysche Karbolgentianaviolettlösung (10 ccm alkoholischer Gentianaviolettlösung zu 100 ccm 2,5 % Karbollösung) zu legen und dann mit Wasser abzuspülen. Bei dieser Lösung, die Alkohol und Karbolsäure enthält, ist Thesings Einwand von selbst hinfällig.

Plöger stellt aus der Literatur von 20 Untersuchern über 100 positive Befunde der Spirochaete pallida bei Syphilis zusammen, und zwar in 15 Primäraffekten, wozu zwei von ihm mit positivem Resultat untersuchte kommen, 21 Leistendrüsen, wozu eine von ihm ebenso untersuchte kommt, und mehr als 36 Papeln, denen er vier selbst untersuchte anfügt. Auch in einem Fall von Plaque der Tonsille fand er die Spirochäte, nicht dagegen konnte er sie im Blut nachweisen. Ferner wurde die Spirochäte nach Literaturangaben festgestellt: viermal in der Milz, einmal in der Lunge, dreimal in der Leber, einmal in der Tonsille und dreimal in Pemphigusblasen. Diesem stehen bisher 50 negative Befunde gegenüber. In drei gummösen Bildungen fand Plöger keine Spirochäten.

Er glaubt auch, dass durch v. Cubes Befunde die Differentialdiagnose der Spirochaete pallida sehr schwer gemacht sei.

In der anschliessenden Diskussion wiederholt v. Cube (33) seine schon oben in extenso wiedergegebenen Befunde. Auch lebend will er die Spirochaete pallida in nicht luetischem Material beobachtet haben.

Jesionek (84) schliesst sich ihm völlig an. Er hält die Spirochaete pallida für einen ubiqiutären saprophytischen Parasiten, der vielleicht fast nur in fötiden Gewebsmassen vorkommt. Vielleicht sind die verschiedenen Spirochätenformen alle untereinander verwandt oder nur verschiedene Entwickelungsstadien ein- und derselben Spirochätenart.

Kopp (89) hält die ätiologische Bedeutung noch nicht für geklärt, die Frage für noch unentschieden.

Anfang Juli erscheinen auch Veröffentlichungen von Bayet und Jaqué, welche den schon erwähnten Vortrag des ersteren wiedergeben und dann über weitere in Brüssel erhobene Spirochätenbefunde in 14 Fällen berichten. Es soll von diesen noch an der Hand der späteren Veröffentlichung Bayets die Rede sein.

Es folgt eine sehr interessante Mitteilung von Noeggerath und Stähelin (132). Ich fasse hier ihre erste Mitteilung in der Baseler medizinischen Gesellschaft vom 6. Juli und ihre spätere Publikation vom

1. August zusammen da sie nur in der Zahl der Fälle differiëren. Bisher war die Spirochäte im fliessenden Blut nur ganz vereinzelt — zuerst von Buschke und Fischer — nachgewiesen worden; Noeggerath und Stähelin hatten nach folgender Methode in drei Fällen von Lues positive Erfolge, während sechs Kontrolluntersuchungen keine Spirochäten erwiesen, und doch handelte es sich hier um Fälle, in denen das Eindringen aller möglichen Keime in das Blut leicht möglich war. Ihre Methode besteht darin, dass sie 1 ccm Blut mit der zehnfachen Menge einer $^1/_3$% Essigsäure zentrifugieren und die Bodenschicht zu den Ausstrichpräparaten benutzen.

Bandi und Simonelli (3) fanden, wie sie am 7. Juli in der Accademia dei Fisiocritici mitteilten, unter fünf Fällen sekundärer Syphilis die Spirochäte dreimal; auch im Blute aus erythematösen Flecken ward sie gefunden; es sollen Zellen mit den Spirochäten angefüllt beobachtet worden sein, und zwar liegen sie in der Kernsubstanz, während das Protoplasma offenbar in Zerfall begriffen war. Verfasser betonen, dass sie dies als wirklichen Zellenparasitismus auffassen. Sie fixieren die Präparate in der Hitze oder in Alkohol und färben mit Ziehlscher Lösung oder alkoholischen Anilinfarben in der Hitze wenige Sekunden lang.

In der Berliner klinischen Wochenschrift vom 10. Juli findet sich eine kleine aber um so bedeutsamere Mitteilung von Hoffmann (72). Wegen der Schwierigkeiten der Unterscheidung der Spirochaete pallida und der gröberen Spirochätenformen haben Schaudinn und Hoffmann diese Frage weiter verfolgt. In ulzerierten Karzinomen wurden Spirochäten gefunden, von denen einzelne sich durch ihre grosse Zartheit und Zahl der Windungen der Spirochaete pallida sehr näherten. Doch waren auch diese morphologisch von der Spirochaete pallida zu trennen. Die genauere Untersuchung dieser Formen hatte Mulzer übernommen, von dessen Resultaten noch berichtet wird. Diese ähnlichen nur, nicht gleichen Formen beweisen gegen die spezifisch-ätiologische Bedeutung der Spirochaete pallida nichts.

Hoffmann erwähnt, dass auch Borrel in nicht ulzerierten Mäusekarzinomen Spirochäten mit groben aber auch mit engen Windungen gefunden hat. Diese Mitteilung ist im Hinblick auf die Einwendungen v. Cubes und Kiolemenoglous von grosser Wichtigkeit, denn offenbar fallen deren Spirochäten unter die hier angedeuteten und die auf jene begründeten Einwände verlieren an Stichhaltigkeit.

Genauere Untersuchungen bei kongenitaler Syphilis veröffentlichen Babes und Panea (2).

Im ersten Fall wurden bei der Mutter in Plaques muqueuses Spirochäten nachgewiesen. Das nach vier Wochen gestorbene Kind wies zahlreiche Organe syphilitisch

erkrankt auf. In der Leber und Milz fand sich die Spirochaete pallida. In einem anderen Fall fand sie sich im Herzblut, Konjunktivalsekret, Arachnoidealflüssigkeit, Lungensaft, in Nieren, Milz, Leber, Lymphdrüsen und besonders den Nebennieren. Sie entsprachen syphilitischen Veränderungen. Die Spirochäten färbten sich am besten mittelst der ursprünglichen Romanowsky-Färbung. Sie scheinen an einem Ende einen welligen Fortsatz zu haben, der ganz fein endigt. In Schnittpräparaten gelang die Darstellung der Spirochäte nicht.

Verff. schliessen aus ihren, Buschke und Fischers und Levaditis Befunden der Spirochaete pallida bei hereditärer Syphilis „eine weitere Stütze für die Annahme einer wesentlichen Rolle der Spirochäte in der Ätiologie der Syphilis gefunden zu haben."

In einem späteren Nachtrag kommen Babes und Panea (2) auf diese Befunde zurück und erwähnen noch, dass sie in der Mundhöhle besonders bei dem Bestehen pathologischer Prozesse Spirochäten gefunden hätten, die sich ebenso blass wie die Spirochaete pallida färben aber doch gewöhnlich dicker sind und andere Spiralen haben als die Pallida. Auch haben sie nicht jene Fortsätze (Geisseln).

In der Münchener medizinischen Wochenschrift kommt Thesing (181b) auf seine alten Einwände zurück. Wir brauchen deshalb hier nicht weiter auf sie einzugehen. Er schreibt, „ich wiederhole, dass sie nämlich erstens harmlose Saprophyten sein können, die sekundär in die syphilitischen Produkte gelangten und dass zweitens von der Spirochaete pallida nicht zu unterscheidende Formen nicht nur im Smegma, sondern auch im Mundschleim gesunder Personen leben."

Wenn Thesing weiter fordert, dass vor allem die Spirochäte erst regelmässig im Blute nachgewiesen sein muss, was bisher erst einmal geschehen sei, so ist an die inzwischen veröffentlichten oben angeführten Befunde Noeggeraths und Staehelins zu erinnern. Die Forderung eines regelmässigen Nachweises dürfte übrigens etwas übertrieben sein, man denke an den bakteriologischen oder gar den mikroskopischen Nachweis (ein Kulturverfahren steht ja bei der Spirochäte nicht zur Verfügung) der Tuberkel-Bazillen im Blute, etwa bei akuter allgemeiner Miliartuberkulose.

Levy-Bing (114) beschreibt die schnelle Verminderung und das Verschwinden der Spirochäten bei einem zuvor unbehandelten Patienten unter der Quecksilberbehandlung.

K. Herxheimers (68a) schon erwähnter Vortrag im ärztlichen Verein zu Frankfurt erscheint am 16. Juli in extenso. Das Nilblau (besonders die Marken B. R. und B. B.) wird zur Färbung der Spirochäte empfohlen. Auch Kapriblau, Kresylechtviolett, Karbolfuchsin, Anilinwassergentianaviolett färbt dieselben. Herxheimer hatte bis dahin in 18 Fällen (darunter ein papulöses Exanthem und ein hereditär syphi-

litisches Kind) positive Spirochätenbefunde. Kontrolluntersuchungen hatten stets negative Ergebnisse.

De Pascalis (137) fand unter zehn Fällen von Syphilis in neun die Spirochaete pallida; nur in einem Falle wurde sie vermisst und hier war der Patient bereits mit Quecksilber behandelt worden. Viele Kontrolluntersuchungen verliefen stets negativ.

Schridde (170) konnte ein drei Tage altes Kind sofort nach dem Tode sezieren; er fand vereinzelte Spirochäten in der Leber, Cerebrospinalflüssigkeit, doch fand er auch Kokken und Stäbchen dabei; also ist wie Schridde selbst in seiner Besprechung in dem Marburger ärztlichen Verein erwähnt, seine Beobachtung nicht einwandfrei.

Davidsohn (35) empfiehlt das „Kresylviolett“ in einer Lösung etwa eine Messerspitze auf 100 ccm Wasser; Färbedauer ein bis vierzehn Stunden.

Auch die Mitteilung von Oppenheim und Sachs (135) beschäftigt sich mit der Methode die Spirochaete pallida darzustellen. Sie empfehlen Karbolgentianaviolettlösung (100 ccm 5 % Karbolsäurelösung und 10 ccm konzentrierte alkoholische Gentianaviolettlösung) unter vorsichtigem Erwärmen auf die vorher nicht fixierten Präparate einwirken zu lassen und dann abzuspülen. Leichte Färbbarkeit bei grösster Einfachheit sollen Vorzüge dieses Verfahrens sein.

Gordon (60) fand in einem Primäraffekt Spirochäten, in einem anderen keine, in der Cerebrospinalflüssigkeit von Tabikern und an Cerebrospinallues Erkrankten nie die Spirochäte, wohl weil jene Erkrankungen auf Toxine zu beziehen sind.

Es folgt eine weitere Mitteilung von Wechselmann und Löwenthal (192a), eine Fortsetzung ihrer früheren. Wiederum hatten sie Bilder, welche darauf hinwiesen, dass besonders kurze Spirochäten einen Zerfall in Einzelindividuen als Wirkung der Therapie darstellten. Dies beobachteten sie in vier Fällen, darunter zweilmal durch Vergleichsuntersuchungen vor und während der Behandlung. Ferner fanden die Autoren in syphilitischen Krankheitsprodukten noch andere Gebilde, die sie mit der Spirochäte in genetischen Zusammenhang bringen. Zunächst gerade etwa 3 μ lange, $^1/_4$ μ breite, blaugefärbte (Giemsa) Gebilde mit ein bis vier violetten Körnchen und sodann wurstförmige gebogene mit abgerundeten Enden und von mehr blauroter Farbe, in deren Mitte sich vier violett gefärbte Chromatinmassen finden, von denen zwei grösser, zwei kleiner sind. Diese Gebilde gehen in ihrer Menge der Zahl der Spirochaete pa lida nicht parallel. Die entsprechenden Gebilde werden auch neben anderen Spirochäten, z. B. auch in der Mundhöhle gefunden, und Übergänge der Spirochäten in sie und umgekehrt an-

genommen und ähnliches für die Spirochaete pallida in Analogie dieser leichter sichtbaren Befunde vorausgesetzt.

Omeltschenko (133) gelang kein Nachweis der Spirochäte im Blut; er hält es für nicht möglich die Spirochäten von den spiraligen Gewebsfasern der syphilitischen Produkte zu trennen — eine bis dahin isoliert dastehende Behauptung.

Vockerodt (188) berichtet über weitere Spirochätenbefunde bei Lues (s. Rille und Vockerodt). Sie (Vockerodt und Rille) haben bis jetzt teils in Primäraffekten auch in extragenitalen teils in sekundären Veränderungen die Spirochaete pallida in 24 Fällen nachgewiesen. Bei tertiärer Lues fand sie sich nicht. Bei der Untersuchung ist es zweckmässig sich an rote Blutkörperchen zum Suchen der Spirochäte zu halten.

Neumann (128) berichtet im naturhistorischen Verein zu Heidelberg vom 25. Juli über seine Spirochätenbefunde.

Er konnte solche in geschlossenen und ulzerierten Papeln der Haut, vier Monate alten Kondylomen am Oberschenkel, einem vier Wochen alten Ulcus der Portio, bei geschlossenen Papeln der Labia majora und in Primäraffekten in Gängen in fünf Fällen nachweisen, nicht dagegen bei einer lange Zeit mit Quecksilber behandelten Corona veneris. Das Blut des ersten Falles enthielt keine Spirochäten, ebensowenig das Smegma der ersten beiden Fälle, oder gonorrhoisches Sekret.

N. färbt in der Giemsalösung — die selbst nie Bakterien enthielt — ein bis drei Stunden, löst etwaige Niederschläge in 90% Alkohol (einige Sekunden) und färbt nochmals kurze Zeit mit der Giemsalösung (ohne Kalizusatz). Er ist zwar in seinem Urteil zurückhaltend, neigt aber dem Gedanken an eine spezifische Bedeutung der Spirochäte, besonders da sie auch in geschlossenen Papeln zu finden ist, zu.

In der Diskussion bemerkte Bettmann (12a), dass ihm der Spirochätennachweis in acht Fällen von Syphilis geglückt sei.

Raubitschek (151) fand die Spirochäte im kreisenden Blut und in breiten Kondylomen ein paar Monate nach der Infektion mittelst der Giemsaschen und Reitmannschen Methode.

Brönnum (21) sezierte ein nach neun Wochen an hereditärer Lues gestorbenes Kind, welches im Leben Roseola an Händen, Füssen, Unterleib, Gesicht, sowie Schwellung von Milz und Leber aufgewiesen hatte. Bei der Sektion fand sich eine syphilitische Leberzirrhose und Milztumor. Brönnum konnte in der Leber zahlreiche, in der Milz einzelne Spirochäten nachweisen. Die Nieren und Mesenterialdrüsen zeigten solche nicht.

Aus dem Juli stammt auch die japanische Veröffentlichung von Dohi und Tanaka (37). Sie fanden unter 5 Sklerosen nur in zwei Fällen, in 8 nässenden Papeln stets, unter 6 trockenen in drei Fällen Spirochäten; ferner solche in einem Bubo, nicht dagegen in gummösen

Ulzerationen. In einem Fall von papulöser Syphilis wies auch die Cerebrospinalflüssigkeit die Spirochaete pallida auf, in vier anderen Fällen nicht. Kontrolluntersuchungen verliefen stets negativ.

Es sind dies die bis zum 1. August also im ersten Vierteljahr nach der Entdeckung Schaudinns und Hoffmanns bekanntgegebenen Arbeiten über die Spirochaete pallida.

Spitzer (179) untersuchte 6 Sklerosen, 37 primäre und Rezidivexantheme, 1 ulzeröse Form und ulzerierte und nicht ulzerierte Gummata. Mit Ausnahme dieser Gummata fand er die Spirochäte stets. Im Blut konnte er sie nie auffinden. Daraus dass er die Spirochäte auch am Ende der Allgemeintherapie sowie in Rezidiven und ferner auch in einem vor acht Jahren behandelten und einem zwei Jahre alten nicht behandelten Luesfall fand, schliesst Spitzer, dass therapeutische Massnahmen den morphologischen Befund der Spirochäten nicht sichtbar beeinflussen. Sind auch noch einige Glieder der Kette nicht geschlossen, so glaubt er doch die Spirochäte als Erreger der Lues ansprechen zu müssen.

Risso e Cipollina (159) wiesen viermal in dem Safte der Lymphdrüsen bei sekundärer Lues die Spirochäte nach.

Auch Krzystalowicz und Siedlecki (97) bezeichnen in ihrer ersten polnischen Mitteilung die Spirochäte als wahrscheinlichen Syphiliserreger.

Es folgt eine kleine Kontroverse zwischen Thesing (181c) und Giemsa (58) über die Giemsalösung, von der uns hier nur interessiert, dass Giemsa davor warnt, die Lösung zu kochen, da deren Färbekraft dadurch unbedingt geschädigt wird.

Dudgeon (41) schlägt folgende Färbung der Spirochäten vor: Lösung von Leishmanns Pulver 1 in 100 ccm abs. Alkohol. Hierin bleiben die Präparate zum Fixieren und Färben 30 Minuten, dann noch 5 Minuten, indem man die doppelte Menge Wasser zusetzt. Man spült sodann 1 Minute in destilliertem Wasser ab.

Rille und Vockerodt (158) geben nochmals über ihre gesamten Untersuchungen Überschau. Im ganzen stellten sie bisher Spirochäten fest in: fünf Primäraffekten sowie zwei extra genitalen solchen, einer Skleradenitis inguinalis, sechs breiten Kondylomen, Papeln zwischen den Zehen, trockenen lentikulären am Stamm, krustösen der Kopfhaut, am Hals, am Vorderarm, bei allen je in einem Falle, ferner bei Psoriasis palmaris und in Schleimpapeln der Tonsillen; im ganzen also in 21 Fällen. Sie legen Gewicht darauf, dass mangels der Reinzüchtung und des experimentellen Arbeitens die Spirochäten in möglichst vielerlei klinischen Erscheinungsformen der Syphilis nachgewiesen werden und betonen, dass sie den Kreis erweitert, indem sie die Spirochäte zuerst

nachwiesen in extragenitalen Primäraffekten, Psoriasis palmaris und Papeln der Kopfhaut sowie nässenden Papeln zwischen den Zehen. Die extragenitalen Primäraffekte scheinen mir auch besonders wichtig. Nicht gefunden wurde die Spirochäte von Rille und Vockerodt in Roseolaeffloreszenzen, bei einer hämorrhagischen Syphilis der Neugeborenen, in einer Kubitaldrüse und bei einer Osteoperiostitis gummosa des Schädels. Im Gegensatz zu Wechselmann und Löwenthal fanden die Autoren auch nach Behandlung die Spirochäte intakt. Sie färbten diese mit Giemsalösung, aber länger als eine Stunde. Da die Spirochäten sich häufig an rote Blutkörperchen anlegen, erleichtert die Aufsuchung dieser die Untersuchung bedeutend. Rille und Vockerodt empfehlen nur Exemplare mit mindestens sechs bis acht Windungen als sichere Pallidaformen anzusehen. In einem zuletzt noch besprochenen Fall, welcher eine sieben bis neunjährige Lues aufwies, wurden Spirochäten gefunden, welche sich aber nicht mit aller Bestimmtheit als Pallidae erkennen liessen. Sie fügen an: „Anderenfalls würde aus unserer Beobachtung hervorgehen, dass es Spirochätenformen gibt, deren Differenzierung als Pallida oder Refringens zurzeit unmöglich scheint.“

Reischauer (153) fand bei einem totgeborenen kongenital-syphilitischen Kind zahlreiche Spirochäten in der Leber, vereinzelte in der Milz und in der Lunge, keine in Nieren und Blut. Die Veränderungen der Leber waren auch die hochgradigsten. Reischauer konnte mittelst der von Sternberg für Schnitte angegebenen Modifikation des Romanowskyverfahrens in Schnitten der Organe keine Spirochäten nachweisen.

Am 24. August erschien das erste — aber keineswegs vollständige — Sammel-Referat über die verschiedenen der Spirochaete pallida gewidmeten Arbeiten und zwar von Bandler (4). Eigene Beobachtungen enthält dasselbe nicht.

Am 4. September hielt Hübner (76) im ärztlichen Verein zu Frankfurt einen zusammenfassenden Vortrag über die bis dahin die Spirochaete pallida betreffenden Arbeiten.

In der Revue pratique des maladies cutanées etc. vom August und September berichten Bayet und Jaqué nochmals über ihre Spirochätenbefunde in 14 Fällen. Die Spirochaete pallida fand sich, wenn auch oft sehr spärlich, in allen Fällen und zwar neunmal in Schanker, neunmal in Lymphdrüsen, dreimal in Papeln. Ein Fall betrifft ein hereditär syphilitisches Kind.

Die schon von Hoffmann in Aussicht gestellte Arbeit Mulzers (124) erscheint in der Berliner klinischen Wochenschrift. Sie ist wichtig, weil ihr Zweck war festzustellen: 1. ob der Nachweis der Spirochaete pallida an der Oberfläche der syphilitischen Krankheitsprodukte regel-

mässig und unter welchen Bedingungen am besten möglich ist; 2. ob sie bei anderen Krankheiten nie gefunden wird; 3. ob die Pallida von den sonst vorkommenden Spirochäten stets unterschieden werden kann.

Zur Entscheidung der ersten Frage wurden in grosser Zahl dreierlei Präparate angefertigt: Klatschpräparate, Reizserumpräparate durch Reiben mit einer starken Platinöse und mit dem scharfen Löffel hergestellte Geschabepräparate. Im ganzen wurden 22 Fälle untersucht, unter diesen wurde die Spirochäte in 20 Fällen gefunden. Die beiden negativen Fälle liessen sich durch Untersuchungs- bezw. Entnahme-Ungenauigkeiten erklären.

Abklatschpräparate ergaben nun die spärlichsten Spirochäten, ja zeigten manchmal überhaupt keine, reichlicher waren sie im Reizserum zu finden, am reichlichsten aber in Geschabepräparaten. Solche sind also am empfehlenswertesten. Die Spirochäten hatten 8—14 Windungen, lagen oft an rote Blutkörperchen angelehnt und einige Male auch im Protoplasma von Zellen — wohl Endothelzellen. Manchmal lagen mehrere Individuen zusammen, einmal sogar in netzartigen Konglomeraten von 20—40 Individuen, was an die von Levaditi und von Salmon in Pemphigusblasen hereditär-luetischer Kinder gefundenen agglutinierten Spirochätenmassen erinnert.

Zu Beantwortung der zweiten Frage wurden sehr zahlreiche Kontrolluntersuchungen angestellt.

In Smegma von 15 gesunden Individuen beiderlei Geschlechts, von 10 poliklinischen Patienten, von zwei Gonorrhoikern und einem alten Luesfall, bei zwei Fällen von Balanitis simplex und einer Balanitis erosiva, Papillomen am Sulcus coronarius, zwei spitzen Kondylomen, vier Ulcera mollia, einem Eczema scroti, einem Fall von Ulcera cruris, einer Akne, einem Furunkel, einem Fall von Varizellen, einem Lichen ruber, einem Lupus vulgaris, einem Pemphigus vegetans und einem Karzinom wurden Spirochäten niemals gefunden. Dunkelgefärbte grobe Spirochäten fanden sich dagegen bei zwei Fällen von Balanitis circinata (Drüsenpunktionssaft dieser Fälle enthielt keine solchen) und zwar schwachgefärbte, aber flach und unregelmässig gewellte neben einem fusiformen Bacillus, sowie bei einem Fall von spitzem Kondylom. In fünf Präparaten von Karzinomen teils der Cervix, teils auch anderer Fundorte wurden zwar Spirochäten, aber in drei Fällen nur stärker gefärbte, flach und unregelmässig gewundene, in zwei Fällen neben diesen zwar blassere, aber auch unregelmässig gewundene gefunden. Diese letztgenannten Spirochäten liessen sich der Art ihrer Windungen nach aber auch mit Bestimmtheit von der Spirochaete pallida unterscheiden und ebenso nach ihren tinktoriellen Differenzen. Die Giemsafärbung färbte erstere blau, letztere rot, violett, Karbolfuchsin (unverdünnt bis $^1/_2$ Minute einwirkend), Karbolgentianaviolett färbten erstere weit intensiver als letztere.

In diesen 56 Fällen, die sich durch ihre Mannigfaltigkeit auszeichnen, fanden sich typische Exemplare der Spirochaete pallida also niemals.

Bei Beantwortung der Frage, ob sich die Pallida stets unterscheiden lässt, weist Mulzer zum Schlusse auf diese seine Befunde hin, er glaubt, dass auch Kiolemenoglou und v. Cube nur solche Pseudopallidae in ihren Karzinomen gesehen, die zunächst der echten Pallida sehr gleichen, sich aber bei grösserer Übung, guten Färbungen und

Zuhilfenahme von Mikrophotogrammen stets von ihnen scheiden liessen. Mulzer fand also die Spirochaete pallida in den Produkten der infektiösen Syphilis so gut wie regelmässig, und nur hier, und konnte sie von anderen Formen stets unterscheiden.

Nigris (129) teilt mit, einer makulo-papulösen Effloreszenz eines einen Monat alten Kindes einen Blutstropfen entnommen und in diesem sowohl Spirochaete pallida wie refringens gefunden zu haben. Nur erstere fand sich in der 48 Stunden alten Vesikatorblase desselben Kindes (Vesikatorblasen und Blasen des Pemphigus contagiosus benignus bei nicht syphilitischen Kindern enthielten nie Spirochäten) im Milzsaft und Blut des Kindes dagegen keine solche. Der Schluss, dass sich hier Spirochaete pallida und refringens, „im Blute“ bei Syphilis gefunden haben, dürfte nicht einwandfrei sein.

Pollio und Fontana (144) sahen die Spirochaete pallida in Präparaten von einem neuen Fundort, d. h. von einer Acne syphilitica des Kopfes. Nach Einleitung der Kur und beginnender Heilung fand sich die Spirochäte nicht mehr. Unter neunzehn Syphilitikern wurde diese bei nur acht nachgewiesen. Negativ waren stets Produkte tertiärer Syphilis besonders Gummata; auch Kontrolluntersuchungen — Ulcus molle, Herpes progenitalis, Acne vulgaris, Folliculitis, Aphthen — waren stets negativ.

Scholtz (168) tritt dem Optimismus, der jetzt in bezug auf die Spirochäte herrscht, entgegen. Als Untersuchung empfiehlt er diejenige im hängenden Tropfen. Er färbte ausser nach Giemsa und Sachs und Oppenheim auch mit Kristallviolett und sogar mit Methylenblau mit Erfolg. Die Spirochaete pallida fand er mit einer Ausnahme bei luetischen Affektionen, besonders erodierten Primäraffekten (3), erodierten Papeln, Kondylomen (8) und plaques (3), seltener in intakten Papeln fern vom Genitale (5 Fälle positiv, 5 negativ) und bei hereditärer Lues (2 Fälle positiv, 1 negativ), in der Pemphigusflüssigkeit, in den inneren Organen alle negativ. Blut aus Roseolaflecken (2 Fälle), tertiäre Lues (4 Fälle) wiesen die Spirochäte nie auf. Vor allem aber hat S. Spirochäten, die er für die Pallida hält, bei einem spitzen Kondylom — das allerdings breit aufsass aber nicht luetisch sein sollte — gefunden. Bei der Quecksilberbehandlung der Syphilisfälle mit Spirochätenbefund verschwanden diese — ohne Degenerationszeichen — gleichzeitig mit der Abheilung, obwohl sie Scholtz' Meinung nach früher hätten verschwinden müssen. Scholtz hält den Befund der Spirochäte für „auffallend und beachtenswert“, mahnt aber bezüglich der ätiologischen Bedeutung zur Vorsicht. Es könnte der Befund der Spirochäte gerade in luetischen Produkten so zu erklären sein, dass eine Gewebsverände-

rung vorliegt, die „einen besonders geeigneten spezifischen Nährboden für die Spirochaete pallida abgeben könnte.“

Levy Bing (114) färbt die Spirochäte nach der Marinoschen Methode am liebsten und konnte solche im Blute nicht finden. Bei Quecksilbereinwirkung sollen die Spirochäten überhaupt, besonders schnell aber die Spirochaete pallida verschwinden.

Queyrat und Joltrain (148) konnten die Spirochaete pallida in zahlreichen Syphilisfällen, nie dagegen im Ulcus molle nachweisen.

Grouven und Fabry (62) berichten über die Untersuchungen in Bonn, deren ersten Teil Doutrelepont schon vorher (s. dort) mitgeteilt.

Sie untersuchten 21 Fälle; von diesen waren sechs Fälle negativ, von denen sich zwei durch Sekundärerscheinungen als sicher syphilitisch dokumentierten; bei den andern vier Fällen ist die Lues fraglich. In den übrigen 15 Fällen fand sich die Spirochäte und zwar in ulzerierten und nicht ulzerierten genitalen und extragenitalen Sklerosen, Plaques muqueuses, geschlossenen und ulzerierten Papeln fern von der Genitalregion und im Drüsensaft. Positiv waren auch die Befunde bei zwei hereditär-syphilitischen Kindern, einmal in Milz und Leber einer totfaulen Frucht, sodann bei einem zweimonatlichen Kind in Granulationen am Kinn, also ebenfalls fernab von den Genitalien.

Nachträglich bemerken die Autoren noch, dass ihnen inzwischen die Auffindung der Spirochäte bei einer ulzerierten Lippensklerose, in einer Pustel bei einem papulo-pustulösen Exanthem und nach der Methode von Noggerath und Stähelin im Blut eines Patienten gelungen sei.

Kraus und Pantschoff (92) berichten über ausgedehnte Untersuchungen.

Als Ergebnis von 24 Kontrolluntersuchungen vom Lebenden — Ulcera, Kondylome, Tumoren etc. — und 24 von Leichen bekräftigen sie, dass sich in der Haut des Stammes Spirochäten überhaupt nicht finden, im Smegma bei Balanitis, in spitzen Kondylomen, jauchigen Karzinomen, Mundhöhle und Tonsille Spirochäten zwar nachweisen, aber tinktoriell, morphologisch und durch ihre Lage an der Oberfläche der Gewebe von der Spirochaete pallida trennen lassen. Dagegen wiesen unter 37 Sklerosen 32 die letztere auf. In den negativen Fällen war das Material meistens zu alt. Unter 25 syphilitischen Papeln wiesen 18 die Spirochäte auf; die negativen Fälle liessen sich anders erklären.

Die Autoren halten daher das Auftreten der Spirochaete pallida in syphilitischen Produkten für konstant. Nachdem auch an Affen Kontrolluntersuchungen angestellt wurden, welche auch hier stets ein Fehlen der Spirochäte in der Haut derselben ergaben, wurde die Spirochaete pallida in mit syphilitischem Material erzeugten Sklerosen bei vier Makaken regelmässig gefunden. Auch Sklerosen, die von Affen auf Affen verimpft waren, enthielten die Spirochaete pallida. In letzterer konnten sie Kerne wie Wechselmann und Löwenthal dies angaben, nicht nachweisen. Die von diesen Autoren gefundenen stäbchenförmigen Gebilde neben der Spirochäte sahen sie, aber auch in nicht syphi-

litischem Material, halten sie also nicht für ein Entwickelungsstadium der Spirochäte.

Krzystalowicz und Siedlecki (97) fanden die Spirochäte in einem Fall in Knäueln gelagert und zweimal in Leukozyten, sonst auch häufig an Erythrozyten angelagert. Ferner fanden sie Exemplare, die an einem Ende gespalten waren, vielleicht ein Stadium der Längsteilung. Runde, ovale etc. Körperchen mit deutlichem Kern, wie Hoffmann sie beschrieben, sahen sie auch; sie sind wohl sicher körperfremd und könnten differente Parasiten oder ein Entwickelungsstadium der Spirochäte darstellen. Die Autoren fanden die Spirochäte in breiten Kondylomen, trockenen Papeln, Initialsklerosen und Drüsen. Je tiefer das Material entnommen wird, desto zahlreicher fanden sie sich. K. und S. erinnern an das Trypanosoma equiperdum, das bei Pferden eine der menschlichen Syphilis ähnliche Erkrankung hervorruft.

Sobernheim und Tomasczewski (176) halten auch die Untersuchung im hängenden Tropfen für die morphologische Erkennung der Spirochäte für wichtig. Von Farbmethoden ist die Giemsasche 1 : 20 verdünnt und 1½—2 oft bis 6stündiges Färben am empfehlenswertesten. Die zarte Rotfärbung der Spirochäte ist sehr charakteristisch. Die Untersuchungsergebnisse der gefärbten und ungefärbten Präparate stimmten völlig überein.

Es wurden 58 Fälle von Syphilis untersucht; 50 primäre und sekundäre, bei denen stets (in Primäraffekten, auch einem extragenitalen, Papeln, Tonsillarplaques) Spirochäten gefunden wurden, und 8 tertiäre, bei denen sich Spirochäten nie fanden. Sie wurden aber stets in Luesfällen nachgewiesen, welche den Charakter infektiöser Frühformen trugen, selbst 7 Jahre nach der Infektion, stets dagegen bei Bestehen der sogenannten Spätformen, selbst 1—2 Jahre nach der Infektion vermisst. Es entspricht dies der klinischen Erfahrung, dass diese Produkte meist nicht infektiös sind. In 28 Kontrolluntersuchungen — 7 Ulcera mollia mit Streptobazillen, 3 spitzen Kondylomen, 1 Balanitis circinata, 8 Karzinomen, 1 Sarkom, 1 Fibrom, 2 hypertrophischen Tonsillen, 1 Bubo inguinalis, 1 Psoriasis, 2 Ekzemen, 1 Sykosis — wurde die Spirochaete pallida nie gefunden.

Der Gehalt an Spirochäten war sehr wechselnd, was wohl auf ungleichmässige Verteilung im Gewebe zu beziehen ist; sie lagen auch im selben Präparat sehr ungleich verteilt, manchmal aber sogar in Knäueln. Bei Lippenkarzinom und Balanitis wurden Spirochäten gefunden, die der Pallida sehr nahe stehen aber sich doch durch ihre Grösse, Dicke etc. von ihnen unterscheiden; die Autoren beschreiben die Spirochäte auch morphologisch genau. Die Zahl der Windungen schwankt zwischen 6 und 30. Das Ende ist meist zugespitzt, eine knopfförmige Anschwellung wird durch eine schleifenförmige Aufwickelung des Endes vorgetäuscht. Trotz der Windungen ist eine charakteristische Streckung des ganzen Gebildes vorhanden. Die Autoren

konnten zwar Molekularbewegungen, aber nicht mit Sicherheit Eigenbewegungen feststellen.

Im gefärbten Präparat sind die Windungen manchmal besonders in der Mitte der Spirochäte aufgelockert, die Spirochäte auch im ganzen nicht mehr so gestreckt, doch ist dies auf künstliche Veränderung durch Antrocknen und Fixierung zu beziehen. Aber auch im ungefärbten Präparat ist die Spirochaete pallida noch charakteristisch und von anderen unterscheidbar. Die von Siegel beschriebenen Gebilde sahen die Autoren auch, aber auch bei nicht syphilitischem Material und sie konnten keine sicheren Anhaltspunkte für die Protozoennatur dieser Gebilde gewinnen. Sie sprechen sich sehr zuversichtlich hinsichtlich der ätiologischen Bedeutung der Spirochaete pallida aus.

Kirsch und Fabry (85) fanden Spirochäten in vier Fällen von breitem Kondylom — in einem Falle auch nach längerer Quecksilberkur —, einem Fall von nässenden Papeln, einem Fall von Primäraffekt des Präputiums und einem der Portio. Im Blut von Roseolaeffloreszenzen und im Sekret eines hereditär-syphilitischen Produktes fand sich die Spirochaete pallida nicht.

In einer weiteren Mitteilung berichtet K. Herxheimer (68a) über neue Befunde die Morphologie der Spirochaete pallida betreffend. Er fixiert die Präparate in Alkohol, färbt 15 Minuten in heissgesättigter Gentianaviolettlösung (10 ccm Gentianaviolett auf 100 ccm Wasser) und spült sie ab. So fand er in den Spirochäten drei Gruppen von Gebilden. Die ersten waren teils kleine, flache Körperchen, die niemals endständig in den Spirochäten sassen, teils etwas grössere, eine deutliche Ausstülpung der Spirochätenleiber bewirkende Körperchen. Von den letzteren nicht zu unterscheidende Körper sassen endständig. Die zweite Gruppe umfasst den Spirochäten angelagerte ovale oder runde, gefärbte oder ungefärbte, lichtbrechende Körper; sie brauchen mit der Spirochäte nichts zu tun haben, könnten aber auch aus ihnen ausgeschieden sein. Die dritte Gruppe umfasst ausserhalb der Spirochäte gelegene Gebilde. Auch Spirochäten, die sich im spitzen Winkel kreuzten und solche, die sich in der Mitte der Länge nach in zwei Teile teilen, wurden beobachtet. Differenzen in den im primären und sekundären Stadium der Syphilis gefundenen Spirochäten ergaben sich nicht. Bezüglich der Deutung jener in den und um die Spirochäten gefundenen Gebilde könnte man bei ersteren an Kerne und bei den endständigen an Zentrosomen, bei letzteren an Ruhestadien oder ausschwärmende Körper denken. Eine Längsteilung scheint (ebenso wie bei der Spirochaete Ziemanni) vorzuliegen; ob kleine, nur eine bis zwei Windungen aufweisende Spirochäten, die H. aber nicht als sichere Pallida betrachtet,

auf eine Querteilung hinweisen, ist durchaus ungewiss. Diese ganzen Befunde aber stützen die Auffassung der Spirochäten als Protozoen.

Richards und Hunt (156) fanden in Primäraffekten Spirochäten von denen sie nach Dicke etc. drei Formen unterscheiden, die sie für Involutionsformen desselben Organismus halten. Ihrer sehr kurzen Beschreibung nach entspricht nur die letzte Form der Spirochaete pallida, zumal sie gerade diese mehr in der Tiefe des Gewebes fanden. Auch im Exanthem sekundärer Syphilis fanden sie in drei Fällen diese letztere Form. Die Verfasser verweisen auf eine spätere ausführliche Arbeit.

Levaditi und Petresco (112) erzeugten in drei Fällen von Syphilis Vesikatorblasen und fanden auch in ihnen die Spirochaete pallida. Sie weisen auf die Bedeutung dieses Phänomens in diagnostischer Hinsicht hin. Die Spirochäte fand sich nur in Vesikatorblasen bei Syphilitischen und Hauterscheinungen und nicht weit von den syphilitischen Veränderungen entfernt. In der Nähe solcher erzeugten Blasen fand sich die Spirochäte auch, wahrscheinlich befindet sich dieselbe auch in der Umgebung der syphilitischen Hautaffektion ohne hier sichtbare Veränderungen zu setzen.

Schor (169) fand die Spirochaete pallida unter 25 Luesfällen 15 mal, unter 7 hereditär-luetischen Kindern 4 mal, zumeist in Papeln, nicht dagegen in Roseolen, ferner niemals in Gummen; spitze Kondylome bei Syphilitikern ohne manifeste Erscheinungen enthielten sie, ein gonorrhoisches Kondylom dagegen nicht. Ein Zusammenhang der Spirochäte mit Syphilis ist anzunehmen.

Brönnum und Ellermann (22) fanden in der Milz (nicht dagegen in Leber, Nebennieren, Placenta) eines 6 Monate alten mazerierten Fötus einer syphilitischen Frau Spirochäten in bedeutender Menge (bis zu 5 im Gesichtsfeld). Dieser zuerst in der Hospitalsstidende mitgeteilte Fall ward später am 21. November auch in deutscher Sprache veröffentlicht.

Siebert (175a) berichtet über die in der dermatologischen Klinik in Breslau ausgeführten Untersuchungen.

Unter 66 Fällen sicherer Lues im primären und sekundären Stadium fand sich die Spirochaete pallida in 52 Fällen, gewöhnlich vereinzelt, manchmal bis zu 10 Exemplaren im Gesichtsfeld. Unter diesen 66 Fällen befanden sich 13 Primäraffekte mit positivem, 5 mit negativem Spirochätenbefund. Unter 3 extragenitalen Primäraffekten fand sich die Spirochäte in 2. Von 44 weiteren Fällen primärer und sekundärer Lues gelang der Spirochätennachweis in 39, besonders in Papeln ad anum und ad genitalia. Unter 2 pustulösen Syphiliden fand sie sich einmal, in 6 punktierten Bubonen nie. In 2 Fällen wurde die Spirochäte auch in vollständig geschlossenen Papeln und ferner in einem Fall von lichenoidem Syphilid nachgewiesen. Ein Fall von maligner Syphilis hatte ein negatives Ergebnis; ausserordentlich viele Spirochäten fanden sich dagegen bei einer Rupia syphilitica. Ferner wurden sie konstatiert in den Effloreszenzen

eines kongenital syphilitischen Kindes mit wenig Erscheinungen. Von 2 gestorbenen hereditär luetischen Kindern liess sich bei dem einen die Spirochaete pallida in Ausstrichpräparaten der Lunge, Leber und Mesenterialdrüsen, im anderen Fall nur in der Niere nachweisen. Im Blut, in der Cerebrospinalflüssigkeit und in bei ganz frischer sekundärer Syphilis künstlich erzeugten Blasen fanden sich nie Spirochäten.

Im Brei von Papeln wurden Spirochäten gefunden, nach Filtration nicht mehr. Es stimmt dies mit den noch zu erwähnenden Versuchen von Klingmüller und Bärmann sowie Metschnikoff und Roux überein und spricht somit auch für die Spezifität der Spirochäte. Sieberts 46 Kontrolluntersuchungen der verschiedenen Erkrankungen wiesen nie Spirochäten auf, die an den Typus Pallida erinnerten. Auch in einem Karzinom gefundene Spirochäten erinnerten an die Pallida nicht oder wenig. Nur in der Mundhöhle fanden sich der Pallida sehr ähnliche Spirochäten; diese liessen sich aber von ihr dennoch unterscheiden.

Am 19. Oktober folgt eine weitere Mitteilung „zur Kenntnis der Spirochaete pallida“ vom Entdecker derselben, Schaudinn (164 b). Er erwähnt zunächst, dass er die Spirochäte jetzt in über 70 primären und sekundären Syphilisaffektionen nachgewiesen, so in allen möglichen Organen von 3 Kindern mit kongenitaler Syphilis, in 4 experimentell erzeugten Primäraffekten bei Affen, in einem Roseolafleck vom Menschen und 2 mal im Blut nach der Noeggerath-Stähelinschen Methode. Schaudinn nimmt an, dass die Spirochäte regelmässig bei allen Formen der Syphilis vorkommt, bis auf die tertiären, bei denen sie sich in körnchenartigen Ruhezustand befinden mag. Bei der Schwierigkeit, welche es einzelnen Autoren gemacht, die Spirochaete pallida von ähnlichen Spirochätenformen abzugrenzen, geht Schaudinn nochmals genau auf die Charakteristika ersterer ein. Am leichtesten ist die Unterscheidung am lebenden Objekt. Man kann beobachten, dass die Spirochaete pallida nicht nur in der Bewegung, sondern auch im Ruhestadium im Gegensatz zu den übrigen Spirochäten die typische Spirale aufweist. Im gefärbten Präparat sind andere Unterscheidungsmerkmale massgebend: Die Dicke, die Windungszahl (andere Spirochäten erreichen nie 10—26 Windungen), die blasse und die (bei Giemsafärbung) rötliche Färbung, die scharf zugespitzten Enden (die Pseudopallidae in Karzinomen haben abgerundete solche); doch muss man stets allen diesen Charakteren gleichzeitig Rechnung tragen. Die neue Giemsamethode ist nach wie vor die beste. Zur Fixierung dienen am besten Osmiumsäuredämpfe (sehr kurz). Die undulierende Membran wird im allgemeinen am besten mit der Löfflerschen Geisselmethode dargestellt, ist aber auch an frischen und in Giemsapräparaten zu erkennen. Bei der Spirochaete pallida ist sie aber auf diese Weise bisher nicht nachzuweisen, dagegen stellte diese Farbmethode (die Löfflersche) bei ihr

an jedem Falle je eine lange, zarte Geissel dar, die eine Länge von vier bis sechs Windungen des eigentlichen Spirochätenkörpers besitzt. Auch Giemsafärbung und selbst das frische Präparat lassen bei genügender Übung diese Geisseln erkennen. Alle die grossen Formen von Spirochäten mit der Spirochaete plicatilis an der Spitze besitzen zum Unterschied von der Spirochaete pallida keine Geisseln. Bei letzterer kommen auch zwei Geisseln an einem Ende vor, vielleicht bedeutet dies eine Einleitung der Längsteilung. Schaudinn stimmt Vuillemins Vorschlag zu, dieser von allen anderen bekannten Spirillen und Spirochäten abweichenden Spirochaete pallida künftighin den Gattungsnamen „Spironema" zu geben.

Wichtig ist eine Anmerkung, in der Schaudinn mitteilt, dass er die Präparate Kiolemenoglous und von Cubes nachuntersucht und feststellen konnte, dass infolge der Färbung andere Spirochäten blass gefärbt waren und so die Pallida vortäuschten, dass jene Formen bei Neufärbung der Präparate aber sich als ganz andere (neue) erwiesen.

Burnet und Vincent (25) färbten Schnittpräparate eines fünf Tage alten Schankers nach der Bertarellischen Methode. Die Spirochäten fanden sich in Lymphspalten, verdickten Gefässwänden und Papillen der Epidermis, weniger im Zentrum des Ulcus. Die Spirochäten drangen offenbar zwischen die Epidermiszellen ein und erregten eine Entzündung und folgten Leukozyten in die Tiefe. Mächtige Spirochätenmassen lagen in den gewucherten Bindegewebsbündeln. Intrazellulär fanden sich keine.

Levaditi (107) konnte mittels des Bertarelli-Volpino-Boveroschen Silberverfahrens die Spirochäte in Schnittpräparaten nachweisen. Aber die Parasiten sind nicht sehr stark gefärbt und es stören zahlreiche Niederschläge. Levaditi schlägt daher eine etwas modifizierte Ramon y Cajalsche Silbermethode zu diesem Zwecke vor. Es wird in Formol gehärtet, in 25 % Alkohol nachfixiert, sodann einige Minuten in Wasser gewaschen, 3 Tage lang bei 38° mit 1,5 % Argentum nitricumlösung imprägniert, sodann in Pyrogallussäure-Formollösung 24 Stunden lang reduziert eingebettet und geschnitten. Die Schnitte werden sodann 3/4 Minuten mit Giemsalösung nachgefärbt, in Alkohol etc. differenziert. Bindegewebe erscheint bei dieser Methode gelbgrünlich, Zellen blau, die Spirochäten schwarz. Sie wurden auf diese Weise in 2 Fällen kongenitaler Syphilis nachgewiesen und zwar lagen sie in den Pemphigusblasen um Gefässe und ferner in Hohlräumen, welche mit epithelialen Zerfallsmassen und Leukozyten gefüllt waren. In der Leber lagen die Spirochäten in einem Fall teils zwischen den die Gefässe umgebenden Leberepithelien, teils in den Gefässen selbst, im anderen, welcher diffuse interstitielle Hepatitis aufwies, in den perizellulären Lymphräumen und

zwischen, ja selbst in den Leberepithelien, ferner in den Epithelien der Tubuli contorti der Niere und bei einer Pneumonie in den Alveolarepithelien.

Auch in Blasen nach Blasenpflastereinwirkung und im Herzblut fand sich die Spirochäte.

Levaditi und Sauvage (113) fanden bei einem Fall von sekundärer Lues in den Papeln und bei der Sektion eines kongenital-luetischen Kindes im Blut (Herz), Knochenmark, Leber und in anderen Organen, mit Ausnahme der Lunge, die Spirochaete pallida. Sie erzeugten auch Vesikatorblasen und fanden in ihnen die Spirochäten auch an Stellen, welche noch kein Syphilid aufwiesen, wo ein solches aber im Entstehen war.

In derselben Sitzung der Société de Biologie (28. Oktober) zeigte Levaditi, dass die Spirochäten in den Pemphigusblasen neugeborener syphilitischer Kinder aus der Tiefe nach der Oberfläche gelangen und dass sie in Zellen, besonders Drüsenepithelien, eindringen, ferner dass enge Beziehungen zwischen den Spirochäten und der Schwere der viszeralen Veränderungen bei hereditärer Syphilis bestehen.

Werther (195) fand, wie er in einer Sitzung der Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Dresden am 21. Oktober mitteilt, die Spirochaete pallida auch in nicht lädierten Gesichtspapeln. Gegenüber seiner Ansicht, dass in der Spirochaete pallida wohl der Syphiliserreger gefunden sei, mahnt Galewski (56) in der Diskussion zur Vorsicht und erinnert an die Enttäuschung zur Zeit des Lustgartenschen Bacillus.

Hoffmann (72) fasst in der Mitteilung vom 26. Oktober die syphilitischen Affektionen, bei denen die Spirochaete pallida gefunden, nochmals kurz zusammen. Er ist selbst auf Grund von an der Berliner Klinik ausgeführten Untersuchungen von jetzt 300 Fällen zur Überzeugung gelangt, dass die Spirochäte mit um so grösserer Konstanz gefunden wird, je infektiöser auch klinisch das Material ist.

Hoffmann wendet sich sodann gegen eine Anzahl Einwände anderer Autoren, zunächst Nigris, in dessen Präparaten er keine Spirochaete pallida gefunden und dessen Blutentnahme sicher nicht einwandsfrei ist (s. dort), sodann gegen Scholtz, dessen bei einem Kondylom, das im übrigen nicht eindeutig ist, gefundene Spirochäten Hoffmann und ebenso Schaudinn nicht als sichere Pallidae anerkennen und endlich gegen Kiolemonoglou und von Cube, denen er die schon in den Arbeiten von Mulzer und Schaudinn (der an letzter Stelle erwähnten) angeführten Gründe entgegenhält. Die Spirochaete pallida ist bisher bei sicher nicht syphilitisch Erkrankten noch nie gefunden worden. Hoffmann stellt sodann nochmals die Erkennungszeichen der Spirochaete pallida zusammen. Erleichtert wird

die Unterscheidung, dadurch dass Hoffmann im Blut, den inneren Organen und den Lymphdrüsen bei unkomplizierten Fällen von Syphilis die Spirochaete pallida ganz isoliert ohne andere Mikroorganismen gefunden hat, und dasselbe bei Geschabepräparaten aus der Tiefe leicht gelingt, wie auch er und Ficker aus den tieferen Schichten von Primäraffekten und Bubonen Mikroorganismen nicht hatten züchten können. Für die diagnostische Bedeutung der Spirochäte ist es wichtig, dass Hoffmann eine Anzahl möglichst junger Primäraffekte untersucht und stets gefunden hat, dass in den Fällen, in denen die Spirochäte nachzuweisen war, Erscheinungen unzweifelhafter Syphilis folgten. Er brauchte zum Aufsuchen der Spirochäte bei 8 Primäraffekten $^1/_2$—1 Minute, dreimal 3—5 und einmal 15 Minuten; zweimal betrug die Suchzeit aber 1 Stunde. Auch bei Leistendrüsen genügten in 3 Fällen z. B. 2—15 Minuten. Hoffmann hat bisher die Spirochäte in etwa 30 Leistendrüsen nachgewiesen.

Am 28. Oktober besprachen Róna und Preis (160) die Spirochaete pallida in der Budapester Ärztegesellschaft.

Flügel (52) berichtet über 29 Fälle, die in letzter Zeit (bis zum 30. Oktober) in Frankfurt untersucht wurden. In allen diesen fand sich die Spirochaete pallida und zwar in 6 Primäraffekten, darunter 1 extragenitalen, in zahlreichen Papeln, in rhagidiformen Papeln vom Mundwinkel, frischen pustulösen Syphiliden, in der Leber eines kongenitalluetischen Kindes und im Blut einer Patientin mit dreitägigem makulopapulösem Exanthem (nach Noeggerath und Stähelin). In tertiären Produkten fand sie sich dagegen niemals. In einem Falle wurde bei einem Syphilitiker in einer nicht syphilitischen Affektion (Molluscum contagiosum) die Spirochaete pallida nachgewiesen. Auch ein mit Syphilis geimpfter Makake zeigte die Spirochaete pallida in seinem Primäraffekt.

De Souza und Pereira (178) wiesen die Spirochaete pallida in zehn Fällen nach, teils im Primäraffekt und Genitalpapeln, teils im Lymphdrüsensaft und in einem Falle in der Pemphigusflüssigkeit, Leber, Niere, Milz und im Blute eines drei Tage nach der Geburt gestorbenen Kindes mit kongenitaler Syphilis.

Es folgt eine sehr ausführliche Mitteilung von Roscher (161a) aus der Klinik Lessers. Er färbt mit Giemsa, nächstdem soll Kresylviolett die besten Bilder geben.

Roscher berichtet über nicht weniger wie 100 Fälle von Syphilis und 24 Kontrolluntersuchungen. 92 der syphilitischen Fälle waren unbehandelt, frisch, 8 hatten Rezidive im ersten Jahre. In 96 von diesen 100 Fällen fand Roscher die Spirochaete pallida; 4 Ergebnisse waren

negativ, 3 mal davon war nur von einer Stelle entnommen worden. Im ganzen wurden 206 syphilitische Erkrankungsprodukte, darunter 184 mit positivem Erfolg untersucht.

Im einzelnen verteilt sich das Material folgendermassen: 32 Primäraffekte, davon 4 extragenitale; Spirochäten 31 mal gefunden (in 5 Fällen war zur Zeit des Spirochätennachweises die Diagnose Syphilis noch nicht sicher, es traten aber später sekundäre Erscheinungen auf). Unter 38 Drüsenpunktionen waren 30 positiv; nässende Papeln wurden 58 mal untersucht, 37 davon von den Genitalien; nur 3 mal — und da liess sich der negative Befund leicht anders erklären — wurde die Spirochäte nicht gefunden. Von 40 geschlossenen Papeln, Pusteln und papulokrustösen Effloreszenzen ergaben 34 positive Resultate. Je zahlreicher die Papeln, desto länger und zahlreicher waren auch die Spirochäten. Abstriche der Tonsillen, der Plaques der Zunge, Papeln auf Lippen und Mundwinkeln zeigten unter 31 Fällen 30 mal die Spirochäte. In 4 impetiginösen Stellen der Kopfhaut fanden sich stets Spirochäten; im Blute von Roseolen und der Fingerkuppe liessen sie sich aber nie nachweisen. In nichtsyphilitischen Krankheitsprodukten dieser Kranken fand sich die Spirochäte niemals. In Drüsen oder geschlossenen syphilitischen Effloreszenzen fanden sich grobe Spirochäten nie.

Von der Morphologie der Spirochäte ist nur noch zu erwähnen, dass Roscher auch solche mit drei Windungen sah.

Nach den 100 Syphilisfällen werden 14 Fälle von späten Syphilisrezidiven besprochen; hier gelang der Nachweis der Spirochäte nur dreimal und in diesen handelte es sich offenbar um Übergänge aus dem sekundären in das tertiäre Stadium; in typisch tertiären Produkten war die Spirochaete pallida nie zu finden. Ob nur weil diese zu spärlich sind oder weil sie hier in einem anderen Entwickelungsstadium vorhanden sind, lässt sich noch nicht entscheiden.

Die schon erwähnten 24 Kontrolluntersuchungen ergaben niemals Spirochäten. Es wurden untersucht: Balanitis, Erosionen, weiche Schanker, gonorrhoische Papillome, Karzinom, Ekzem, Skrofuloderma, Pemphigus vulgaris, Dermatitis herpetiformis, Karbolverätzung des Penis; in vielen Fällen auch der Leistendrüsensaft.

Im Anschluss daran steht eine Mitteilung Hoffmanns (72). Es ist ihm gelungen mit dem Blut eines etwa seit sechs Monaten infizierten noch unbehandelten Syphilitikers bei einem Macacus rhesus durch Impfung einen Primäraffekt, welcher nach zwanzig Tagen auftrat, hervorzurufen und in diesem, schon während er entstand, die Spirochaete pallida nachzuweisen.

Diagnostisch in zweifelhaften Fällen — wenn die Noeggerath-Stähelinsche Methode versagt — oder auch zur Entscheidung wissenschaftlicher Fragen kann diese Blutimpfung von Wichtigkeit sein. Ferner gelang es Hoffmann zwei Makaken und zwei Meerkatzen mit dem Saft einer nässenden Papel und von Leistendrüsen zu impfen. Spätere kutane Impfung hatte keinen Erfolg, ein Beweis für den positiven Ausfall der ersten.

Castellani beschreibt in einem englischen Aufsatz (31) und später — wie ich hier vorweg nehmen will — in deutscher Sprache (31a) Spirochäten, die er bei Framboesia tropica gefunden. Diese den Schau-

dinnschen morphologisch absolut gleichend, so dass man sie von jenen nicht unterscheiden kann, fand er unter vierzehn Framboesiafällen elfmal. Die zarte Form der Spirochäte kommt ganz isoliert in geschlossenen Geschwüren vor. Castellani nimmt an, dass die Framboesia von der Syphilis zu trennen und auch die bei Framboesia gefundene Spirochäte, falls sie ätiologisch für die Erkrankung von Bedeutung, von der Spirochaete pallida, wenn sie sich auch zunächst nicht von ihr unterscheiden lasse, abzutrennen sei. Er benennt seine Spirochäte daher Spiroehaete pallidula. Dieser Befund ist wegen der Ähnlichkeit der Framboesia und Syphilis aus Analogiegründen interessant.

K. Herxheimer und Loeser (70) kommen auf die Herxheimerschen Befunde die feinere Morphologie der Spirochaete pallida betreffend, zurück. Zu diesem Zwecke bewährte sich die Gentianaviolettmethode besonders gut. Eine sichere Entscheidung über jene Körperchen ist auch jetzt noch nicht möglich; die endständigen Körperchen scheinen durch eine Schleife, die vom Spirochätenteil am Ende gebildet wird, nur vorgetäuscht zu werden. Auffallend ist die grosse Differenz in der Zahl der Windungen; es gibt Exemplare der Spirochaete pallida, die nur zwei Windungen haben und offenbar doch zu dieser gehören. Andererseits kommen bis zu 24 Windungen zur Beobachtung. Die Windungen können durch äussere Einflüsse gestört zum Teil viel flacher werden. Dies liess sich in einem Falle sehr gut verfolgen, indem der Teil einer Spirochaete pallida, welcher einer Ausstülpung eines Leukozyten ausweichen musste, flachere Windungen aufwies als der übrige Teil der Spirochäte. Längsteilung war reichlich zu beobachten, eine undulierende Membran noch nicht festzustellen. Dagegen konnten die Autoren Geisseln an beiden Enden der Spirochäte nachweisen, manchmal an einem Ende auch mehrere. Mit diesen Geisseln können mehrere Exemplare zusammenhängen, was vielleicht den Beginn einer Agglomeration bedeutet.

Fanoni (48) fand unter 13 Fällen sekundärer Syphilis 11 mal Spirochäten, in 2 tertiären Fällen und 2 Kontrollfällen keine solchen.

Weitlaner (194) hat gefunden, dass die Spirochäte sich auch mit einfachem Löfflerschen Methylenblau färben lässt; er konnte in Zellen keine Spirochäten nachweisen.

Oppenheim und Sachs (135) hatten unter 22 Sklerosen 17 mal, unter 20 nässenden Papeln 19 mal positiven Befund. Lymphdrüsen, Blut, makulöse und papulöse Syphilide, Pemphigus eines Neugeborenen ergaben den Autoren keinen Spirochätenbefund. Bei 42 Kontrolluntersuchungen fehlte die Spirochaete pallida stets; in balanitischem Sekret, bei spitzen Kondylomen, in der Mundhöhle, bei weichen Schankern und Ulcus gangraenosum fanden sich dagegen andere Spirochätenformen, die

sich von der Pallida nur schwer trennen liessen. Die ätiologische Bedeutung der Spirochaete pallida erachten die Verfasser als möglich aber noch nicht als erwiesen.

Lipschütz (115) veröffentlicht aus der Ehrmannschen Klinik die nächsten eingehenden Untersuchungen. Unter sechs Primäraffekten fand sich fünfmal die Spirochaete pallida, einmal bei einem extragenitalen wurde sie vermisst. Unter sieben Drüsen wurde sie auffallenderweise nur einmal gefunden. Vielleicht ist dies so zu verstehen, dass da nach Ehrmanns Untersuchungen die syphilitischen Veränderungen zunächst in der Lymphdrüsenkapsel beginnen, sich die Spirochäten auch hier gerade am besten gewinnen lassen. Bei dem einen positiven Fall war in der Tat eine fast rein seröse Flüssigkeit durch Punktion des peripheren Drüsenteiles gewonnen worden.

19 Fälle von genitalen und progenitalen Papeln wiesen die Spirochäte stets auf. Lipschütz unterscheidet hierbei drei Formen von Papeln und will nur in einer dieser neben der Spirochaete pallida auch die Sp. refringens nachgewiesen haben. Zwei Analpapeln enthielten die Spirochäten, aber nur in tieferen Gewebsschichten. Ebenso fanden sie sich in zwei Papeln der Mundhöhle bei Lues ulcerosa, unter fünf Fällen von Lues papulosa dreimal, nicht dagegen in zwei Fällen von Lues maculosa noch von Lues pustulosa. In drei Gummata fanden sich die Spirochäten auch nicht. Als Kontrollfälle, welche nie die Spirochäten enthielten, wurden untersucht: vier Ulcera mollia, zwei Acne vulgares, Buboeiter, banaler Eiter, zwei Fälle von Balanitis und je einer von Herpes zoster, Molluscum contagiosum und Ulcus gangraenosum.

Der Autor geht genau auf die Art der Sekretgewinnung unter möglichster Vermeidung von Blut ein. Er gibt die Zahl der Windungen auf 8—20 an. Das Anhaften der Spirochäte an rote Blutkörperchen hält er für einen rein zufälligen Befund, intrazellulär fand er die Spirochäte auch nie. Ein deutlicher Einfluss des Quecksilbers auf die Spirochäte war nicht nachzuweisen. Sie konnte fünf Jahre nach der Infektion trotz Behandlung noch nachgewiesen werden. Die Gründe, welche für die ätiologische Bedeutung sprechen, werden zusammengestellt, ebenso die dagegen sprechenden, vor allem ihr Fehlen in Gummen. Lipschütz glaubt, dass wir mit sehr grosser Wahrscheinlichkeit die Spirochaete pallida für die Syphilis verantwortlich machen können.

Am 13. November hält Scholtz (168a) im Verein für wissenschaftliche Heilkunde in Königsberg einen Vortrag über die Spirochaete pallida.

In der Diskussion zu einem Demonstrationsvortrag Neubergers (127) im ärztlichen Verein zu Nürnberg am 16. November bemerkt Kolb (88), dass er in 22 syphilitischen Frühprodukten — meist Primäraffekten — die Spirochaete pallida fast stets gefunden habe, im Blut und Drüsensaft dagegen nicht. Kolb wie Epstein (45) betonen, dass eine absolute Sicherheit bezüglich der ätiologischen Bedeutung der Spirochaete pallida noch nicht besteht.

Levaditi und Salmon (111) stellten bei Untersuchung eines hereditär-syphilitischen Kindes die Spirochäte wiederum besonders in Nebennieren, Leber, Haut, Lunge fest. Ferner den Befund der Spirochäte im Innern der Drüsenzellen und den Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung, sowie die Lagerung in der Leber um Gefässe.

Sokolow (172) fand unter zwölf sekundär-syphilitischen Fällen die Spirochaete pallida achtmal. In der Diskussion zu diesem Vortrag (19. November 1905) bemerkt Tschlenow, dass er in vierzig Fällen von primärer, sekundärer und tertiärer Syphilis die Spirochaete pallida im ersteren Stadium stets, im zweiten fast stets und ebenso bei hereditärer Lues gefunden habe.

Paschen (138a), der seinerzeit zuerst die Spirochäte in Hamburg demonstriert, zeigt in der Sitzung des Hamburger ärztlichen Vereins vom 28. November Spirochäten in Schnittpräparaten von Nebennieren, Lungen, Nieren, Plazenta, Milz eines 24 Stunden nach der Geburt gestorbenen kongenital-syphilitischen Kindes (nach Levaditi gefärbt). Schon vor dem Tode angefertigte Ausstrichpräparate aus Pemphigusblasen zeigten nach Giemsafärbung sehr zahlreiche Spirochäten vom Typus der Pallidae, manchmal förmliche Zöpfe solcher. Auch ein Bertarellisches Schnittpräparat mit enormen Mengen von Spirochäten wird demonstriert.

Bunch (24) fand unter sechs Fällen — makulo-papulöse Syphilide, exzidierter Schanker, Pemphigus eines Kindes — die Spirochaete pallida fünfmal. Im Blut fand er sie nach Zusatz von zitronensaurer Natriumlösung und Zentrifugieren.

Am 3. Dezember veröffentlicht die „Medizinische Klinik" eine „Umfrage über die ätiologische Bedeutung der Spirochaete pallida und des Cytorrhyctes luis für die Syphilis". Die von Jadassohn, Bayet, Bettmann, v. Düring, Finger und Wolters eingelaufenen Antworten entbehren nicht allgemeineren Interesses.

Jadassohn (82) hat die Spirochäte in den meisten Fällen primärer und sekundärer Syphilis nachweisen können, bei tertiären Formen — auch bei den Übergangsformen der sekundären und tertiären Lues — niemals, was mit einer sehr geringen Zahl der Spirochäten oder einer veränderten Form dieser zusammenhängen mag. Bei einem hereditärluetischen Kind wurde die Spirochäte im strömenden Blut nachgewiesen — in anderen Fällen vergeblich gesucht. In einer geschlossenen Papel desselben Kindes wurden bis über zwanzig Spirochäten im Gesichtsfelde gefunden. Auch eine Kubitaldrüse bei genital akquirierter, sekundärer Lues wies die Spirochäte auf. Die ätiologische Bedeutung scheint Jadassohn sehr wahrscheinlich, auch diagnostisch in positiven Fällen ihr Nachweis schon verwertbar.

Bayet (6c) fand zuletzt Spirochäten in allen untersuchten Fällen, neun Initialsklerosen, neun Lymphdrüsen, drei sekundären Papeln, einer Milz und Leber eines hereditär-syphilitischen Kindes. Eine abschliessende Meinung über die Bedeutung der Spirochäte äussert Bayet nicht.

Bettmann (12) fand die Spirochäte in 20 Fällen primärer und sekundärer Syphilis, zuletzt in nahezu lückenloser Serie. Zahlreiche Kontrolluntersuchungen wiesen die Spirochäte nie auf.

v. Düring (42) fand in 25 Fällen die Spirochäte in Primäraffekten, Papeln, Kondylomen, Lymphdrüsen, öfters bei einem Fall in mehreren Krankheitsprodukten. In 9 Fällen ergab die Blutuntersuchung ein negatives Resultat. Speziell die Punktion und Untersuchung des Lymphdrüsensaftes kann noch vor Ausbruch der Sekundärerscheinungen diagnostisch wichtig werden, wovon sich v. Düring schon in konkreten Fällen überzeugte.

Finger (50) berichtet, dass seine Asstistenten Oppenheim und Sachs bisher 120 Fälle von Lues untersuchten. In den Primäraffekten wurde die Spirochäte in dreiviertel der Fälle gefunden, in den Papeln fast konstant aber temporär ganz wechselnd. In Lymphdrüsen, Roseola, Blut, lentikulärem papulösen Syphilid, solange es intakt ist, Produkten tertiärer Lues und maligner Syphilis, fanden sie die Spirochäten nicht. Eine Papel, welche durch einen Horizontalschnitt in zwei Teile geteilt war, zeigte die Spirochäten besonders in ihrer oberen Hälfte. In 50 Kontrollen fand sich die Spirochäte niemals.

Finger äussert sich zwar vorsichtig, aber im ganzen zugunsten der ätiologischen Bedeutung der Spirochäte.

Ebenso Wolters (197), der im übrigen an seine schon besprochenen Befunde erinnert und auf die Wichtigkeit des Spirochätennachweises für eine eventuelle Frühdiagnose der Syphilis hinweist.

Dreyer (40) fand in einer nässenden Papel $2^1/_2$ Jahre nach der Infektion und nach 2 Quecksilberkuren die Spirochaete pallida.

Buschke und Fischer (28c) demonstrieren Präparate am 14. und 18. Dezember, die sie am 1. Januar genauer veröffentlichen. Sie untersuchten im ganzen sechs Fälle von hereditärer Lues und fanden noch (siehe ihre frühere Veröffentlichung) in einem Falle die Spirochaete pallida in Milz, Leber, Niere. Ferner wiesen sie die Spirochäten in Schnittpräparaten mittelst der Levaditischen Methode nach in einem breiten Kondylom, in Leber und Milz zweier, in Nieren und Hauptpapeln eines hereditär-syphilitischen Kindes. Die Spirochäten lagen namentlich in der Wand der Gefässe bis zum Endothel und in deren Lumina, ferner vielleicht auch in Epithelien. Zwar lagen sie zum Teil in den spezifischen Infiltrationsherden, aber auch zwischen fast ganz intakten Epithelzellen der

Organe, welch letzterer Punkt sich wohl eventuell auf eine agonale Ausbreitung beziehen lässt.

Hoffmann (72b und 72e) demonstriert in der Gesellschaft der Charitéärzte und im Verein für innere Medizin mit Silber imprägnierte Spirochäten in Schnitten von Lunge und Niere eines hereditär-syphilitischen Kindes, sowie in solchen einer nässenden und einer Schleimhautpapel und in einer Plazenta. Die Schnitte waren zum Teil nach Bertarelli Volpino-Boveri, zumeist aber nach Levaditi gefärbt.

In ausserordentlich klarer Weise fasst Roscher (161) die Gesamtergebnisse der die Spirochäte betreffenden Forschungen, ihre Morphologie, Fundorte, Lagerung im Gewebe, Bedeutung etc., unter kurzen Hinweisen auf die Literatur, in einem Vortrag in der Berliner militärärztlichen Gesellschaft vom 15. Februar, der in den ersten Nummern der medizinischen Klinik vom Jahre 1906 veröffentlicht ist, zusammen. Er schreibt, dass wir trotz fehlenden Kulturverfahrens „an der ätiologischen Bedeutung der Spirochaete pallida nicht mehr zweifeln“ können. „Wir sind gezwungen sie als die Ursache der Syphilis anzusehen.“

In der Deutschen medizinischen Wochenschrift vom 21. Dezember findet sich eine kurze, hier nicht weiter erwähnenswerte, Auseinandersetzung zwischen Nigris (129) und Hoffmann (72c), den schon erwähnten Befund des letzteren betreffend, dass die von Nigris beschriebene Spirochäte keine Pallida war.

Queyrat, Levaditi und Feuillié (150) fanden auch bei einem mazerierten Fötus die Spirochaete pallida bei kongenitaler Lues; selbst mazerierte Organe enthielten diese, als Zeichen, dass die Spirochäten ziemlich resistent sind. Die Mazeration selbst beziehen die französischen Autoren auf eine Fermenteinwirkung, nicht auf die Spirochäten.

Kowalewski (90) untersuchte einen Primäraffekt am linken Oberlid und fand die Spirochaete pallida massenhaft, in den geschwollenen Lymphdrüsen dagegen nicht; in Papeln war sie vorhanden. Nach der dritten Sublimateinspritzung wurden Spirochäten nicht mehr gefunden. Kowalewski konnte auch die Geisseln der Spirochäte darstellen. Er empfiehlt das Aufsuchen der Spirochäte bei Verdacht auf Initialsklerose in fraglichen Fällen. Die Untersuchung sei nicht so zeitraubend, wie es meist den Anschein habe.

In der Dezembersitzung der „Bonner niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde“ stellt Doutrelepont (38a) wiederum Präparate der Spirochäte vor und erklärt diese „mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit“ als Erreger der Syphilis. In der Diskussion weist Kruse (95) auf Analogien mit anderen Spirochäten- und Trypanosomenkrankheiten hin, so vor allem auf die Beschälkrankheit, die durch ein

Trypanosoma bewirkt, der menschlichen Lues vergleichbar ist, zumal auch bei ihr der Tabes dorsalis entsprechende Erkrankungen des Rückenmarks vorkommen.

Petresco (140) lässt die Präparate in Argentum nitricum 2 Tage unter Lichtabschluss und setzt sie dann in Alkohol und Xylol dem Tageslicht aus. So soll eine sehr gleichmässige Reaktion des Silbers eintreten.

Burnet (26) kann die von Schaudinn beschriebenen Geisseln der Spirochaete pallida in seinen Präparaten nicht erkennen. Er adoptiert für die Spirochäte den Namen „Spironema".

Nikolas, Favre und André (131) fanden — wenn auch nicht konstant — die Spirochäte in Plaques, Drüsen, Blut.

Bodin (15) sah die Spirochaete pallida konstant in nicht behandelten Schankern, ebenso in sekundären Hautaffektionen; nur die Roseola macht eine Ausnahme. Produkte tertiärer Syphilis wiesen die Spirochaete pallida nicht auf. Auch Bodin fielen die Beziehungen derselben zu den roten Blutkörperchen auf. Quecksilberbehandlung macht die Spirochäte verschwinden. Er hält dieselbe für einen bei der Syphilis ausschliesslich vorkommenden Keim und weist darauf hin, dass das nicht ein Zufall sein könne.

Veillon und Girard (185) stellten die Spirochäten auch in Schnittpräparaten (nach der Levaditischen Methode) von Flecken der Roseola syphilitica dar. Es handelt sich hier also nicht um Toxinwirkung, sondern um Parasitenembolie in die Endkapillaren der Hautpapillen.

Auch noch in das Jahre 1905 fallen folgende die Spirochaete pallida betreffenden Angaben. Selenew (198) fand dieselbe in Lymphdrüsen, nicht dagegen in Papeln und Gummata. Galli Valerio und Lassueur (57) sahen sie unter 10 Fällen von Lues (meist breiten Kondylomen) in 9, Taylor und Ballenger (180) in 2 harten Schankern und einer Papel. Marzocchi und Garra (120) konnten die Spirochäte unter 47 syphilitischen Produkten (20 Schanker, 11 sekundäre Lues der Anogenitalsphäre, 13 der Mundhöhle, 2 tertiäre Erkrankungen) 35 mal nachweisen, nie dagegen in Blut, Lymphdrüsen und Kontrolluntersuchungen nichtsyphilitischer Erkrankungen. In seiner unter Scholtz' Leitung ausgearbeiteten Dissertation gibt Petzold (141) an, dass er die Spirochaete pallida in Primäraffekten und erodierten Papeln stets gefunden, in frischen Papeln unter 4 nur in 1 nachweisen konnte und im Blut (von 3 Fällen) und der Roseola (von 4 Fällen) stets vermisst habe. Kontrollpräparate enthielten nie die Spirochäte. Petzold gibt über die bisherigen Befunde, so weit möglich, eine Übersichtstabelle.

Das neue Jahr hat bisher wiederum eine wachsende Zahl Arbeiten über die Spirochaete pallida gebracht. Es wird eingeleitet durch einige

Worte Bütschlis (30) und eine kurze Erwiderung Schaudinns, die von letzterem zum Vergleich herangezogene Spirochaete plicatilis betreffend.

Scherber (166) betont in einem Vortrag vor der Wiener dermatologischen Gesellschaft das Vorkommen der Spirochäte in grossen Lymphgefässen.

Reuter (155) bespricht in Hamburg den Befund von Spirochäten in einer syphilitischen Mesaortitis. Fränkel (53a) weist in der Diskussion auf die Notwendigkeit hin, verschiedene Formen der Aortensklerosen mit verschiedener Ätiologie zu untersuchen, um zu sehen, ob die Spirochäte bei der auf Syphilis zu beziehenden Veränderung stets gefunden, sonst stets vermisst wird.

In der Gesellschaft der Charitéärzte vom 18. Januar demonstriert Löwenthal (116c) Spirochäten, die er auf der Oberfläche nicht syphilitischer Affektionen, speziell ulzerierender Tumoren gefunden, die der Spirochaete pallida ähnlich sind, sich aber deutlich von ihr unterscheiden. Er beschreibt zwei Spirochätenarten. Die eine dieser hat eine Länge der einzelnen Windung, welche nur die Hälfte einer solchen der Spirochaete pallida beträgt; Löwenthal schlägt für sie den Namen Spirochaete mikrogyrata vor. Längere Exemplare bestehen aus zwei kurzen Einzelindividuen. Geisseln liessen sich bei ihr nicht nachweisen. Bakterienähnliche Gebilde fanden sich in den Tumoren mit diesen Spirochäten vergesellschaftet.

Ferré (49) will die Spirochaete pallida auch in einem gummösen Unterschenkelgeschwür gefunden haben; er fand sie ferner bei Primäraffekten und sekundären Läsionen.

Levaditi und Manouélian (109) modifizieren die erste Levaditische Methode, indem sie Pyridin anwenden, welches die Imprägnation erleichtert, so dass jetzt weit mehr Spirochäten und diese weit schneller gefärbt werden sollen. Man imprägniert nach diesem Vorgehen mit 1 % Silberlösung, der 10 % Pyridin zugesetzt ist. Auch das Auswaschen geschieht in Pyridin und ebenso enthält die reduzierende Pyrogallussäure einen Zusatz von solchem.

Wallich und Levaditi (110) untersuchten 13 Plazenten, bei denen Verdacht auf Syphilis vorlag. Nur in einem Falle zeigte das Kind syphilitische Veränderungen und nur in diesem Fall wiesen Schnitte von der Plazenta die Spirochäte auf und zwar nicht nur in ihren fötalen Abschnitten, sondern, wenn auch vereinzelt, auch in ihrem mütterlichen Teile.

Nattan-Larrier und Brindeau (125) stellten die Spirochäten in Plazenten fest.

Den Übergang vom Fötus ins mütterliche Gewebe sollen besonders die Langhansschen Zellen besorgen; sie finden sich dann auch in den grossen Deziduazellen. Zottennekrose befördert den Übertritt der Spirochäte (wie die Autoren in einer etwas späteren Arbeit feststellten).

Neisser (126), dem während seiner noch genauer zu besprechenden Versuche an Affen, die er in Java ausführte, die Entdeckung der Spirochaete pallida mitgeteilt wurde, konnte während dieser Forschungen diese auch schon in Betracht ziehen. Er fand An- bezw. Abwesenheit der Spirochäten der Infektiosität bezw. Nichtinfektiosität, welche die Experimente bewiesen, nicht parallel gehen. Neisser und besonders sein Mitarbeiter Baermann, fanden unter 27 Fällen menschlicher Syphilis nur in 15 Spirochäten und zwar in 13 Primäraffekten, 3 primären Drüsen und 5 mal in sekundären Formen. Im Blut und bei hereditärer Lues fand sich die Spirochäte nie. Unter 12 untersuchten Affen fand sich die Spirochaete pallida bei 4 Tieren und zwar bei Orang-Utangs, einem Gibbon und Macacus Cynomolgus, aber bei diesen nur in erodierten Effloreszenzen, nicht in inneren Organen von 8 untersuchten Tieren, obwohl mit ihnen an anderen Tieren Primäraffekte erzeugt wurden. In Betracht zu ziehen ist dabei, dass die Forscher in Java die Zeit nicht hatten sich den Spirochäten besonders zu widmen. Kontrolluntersuchungen — Ulcera mollia und sonstige banale Ulcera — wiesen die Spirochaete pallida nie auf. Zur Färbung derselben wird eine Kombination der Leishman- und Giemsafärbung von Kiewiet de Jonge empfohlen. Die Farblösung besteht aus Azur II, 0,16, Eosin 0,1, Äthylalkohol ad 100. Auf den Objektträgerausstrich werden 15 Tropfen dieser Lösung und sofort 30 Tropfen Aqua destillata aufgetröpfelt, durch leichtes Blasen mit der Pipette wird gemischt. Dauer der Färbung 1 Stunde, sodann abspülen mit Wasser.

Alle möglichen Anreicherungsversuche der Spirochaete pallida misslangen vollständig. Neisser betont den Befund der Spirochaete pallida fast allein in den syphilitischen Produkten, gerade in den Tropen, wo es in eiterigen Haut- und Schleimhautsekreten sonst besonders häufig von Spirillen und Spirochäten wimmelt. Jedoch gelang ihm die Unterscheidung der Spirochätenformen nicht immer. So konstatierte er in Ulcera, die sicher nicht luetisch waren, bei einer ulzerösen Stomatitis eines Orang-Utang und bei einem papillomatösen Peniskarzinom Spirillenformen, die sich in nichts von der Spirochaete pallida unterschieden. Allzu grosses Gewicht legt Neisser diesen Spirochäten, die er selbst für Nebenbefunde hält, nicht bei, da ja inzwischen andere Untersuchungsmerkmale der Spirochaete pallida von den übrigen Spirochätenformen bekannt gegeben sind, auf die — wie die rötliche Nuance bei Giemsafärbung, die ja so sehr charakteristisch ist — damals noch nicht ge-

achtet werden konnte. Skeptisch äussert sich Neisser betreffs der praktischen Unterstützung der Diagnose durch Spirochätennachweis für die Fälle, in denen dieser nicht gelingt. Es darf daraus nicht der Schluss „keine Syphilis" gezogen werden. Unter Berücksichtigung der in der Spirochätenfrage schon angesammelten Literatur glaubt auch Neisser, „dass mit grösster Wahrscheinlichkeit eben diese Spirochäten in ätiologischer Beziehung zur Syphilis stehen."

Das Januarheft der Verhandlungen der pathologischen Gesellschaft in NewYork brachte vier die Spirochaete pallida betreffende Arbeiten.

Ewing (47) berichtet über 36 Fälle von Syphilis, unter denen er in 20 die Spirochaete pallida fand; unter 11 Schankern wiesen 5 solche auf, unter 18 Syphiliden 11, auch ein Ulcus der Trachea zeigte sehr zahlreiche solche, in Lymphdrüsen konnten sie dagegen nicht nachgewiesen werden. In Tertiärprodukten waren sichere Spirochaetae pallidae nicht zu finden, dagegen Cytorrhyctes luis. Auch Blutpräparate wiesen die Spirochäten nicht auf. Der Einfluss des Quecksilbers auf diese schien nicht evident zu sein. Ewing glaubt bei Ekzemen, Karzinomen etc. Spirochäten gefunden zu haben, die er von der Pallida nicht trennen kann; während diese hier aber unter anderen Spirochätenformen vereinzelt lagen, waren sie bei den Luesfällen in der Majorität.

Hastings (66) fand in 9 von 18 Syphilisfällen die Spirochaete pallida. Schanker zeigten unter 10 Fällen 6 mal dieselbe, unter 5 Sekundärprodukten waren nur 2 mit positivem Resultat. 5 syphilitische Lymphdrüsen ergaben keinen Erfolg. In einem Gummiknoten der Zunge fand Hastings die Spirochaete pallida und refringens; beide waren angeblich kaum zu unterscheiden. Ob sie nicht von einem Typus, nämlich dem der Refringens gewesen sein mögen? In der Diskussion bemerkt Flexner (51), dass er die Darstellungsmethode der Spirochaete pallida für noch unvollkommen halte. Ein kongenital luetisches Kind wies diese in der Hautläsion auf, dagegen fanden sich in Präparaten von inneren Organen erst nach tagelangem Suchen in einem der Leber eine einzige Spirochäte. Flexner fand die Spirochaete pallida in einem bei einem Macacus resus gesetzten Primäraffekt.

Houghton (74) konnte in zwei Fällen die schwankende Diagnose durch Nachweis der Spirochaete pallida als Syphilis erhärten.

Goldhorn (59) gibt zum Nachweis der Spirochaete pallida folgende Methode an. Er löst 1 g Lithiumkarbonat und 2 g Methylenblau in 200 ccm Wasser, neutralisiert nach Erhitzen die Hälfte mit 5 % Essigsäure und setzt dann die andere Hälfte wieder hinzu, dazu wird Eosin gefügt. Der Niederschlag wird getrocknet, in Alkohol gelöst und filtriert. Gefärbt wird hierin das unfixierte Präparat 2 Sekunden lang, dasselbe sodann einige Sekunden in Wasser gehalten und an der Luft getrocknet.

Die Spirochaete refringens färbt sich auch ohne Zusatz von Eosin, die Pallida nicht. Goldhorn fand in 4 Primäraffekten und 2 Sekundärläsionen, wenn sichere Lues vorlag, die Spirochaete pallida stets, in 3 Tertiärprodukten nie. Er konnte an der Spirochaete pallida keine Membran, dagegen die Geisseln nachweisen und glaubt ein endständiges Granulum gesehen zu haben. Manchmal waren 2 Geisseln und 2 nebeneinander liegende Spirochäten nachzuweisen, offenbar eine Teilung bedeutend.

Rosenberger (202) fand in 34 Schankern, Papeln, Lymphdrüsen, breiten Kondylomen etc. die Spirochaete pallida regelmässig, aber in besonders kurzen Exemplaren. Cerebrospinalflüssigkeit und Blut wiesen sie nie auf. Er erzeugte bei Syphilitikern auf einer Eruption Blasen und brachte deren Inhalt zusammen mit dem Serum von Vesikatorblasen Gesunder in Kapillarröhrchen, welche zum Teil luftleer gemacht wurden. Eine Kultur ergab sich nicht.

Borrel und Burnet (18) beizen die Präparate mit Tannin und färben mit Karbolfuchsin. So soll die Färbung nur 1/4 Stunde nehmen. Zur Vermeidung von an den Spirochäten anhaftenden Gewebstrümmern soll man recht kleine Stückchen wählen und diese in destilliertem Wasser waschen.

Auch noch aus dem Januar stammt eine ausführliche Veröffentlichung Levaditis (107a) über „l'Histologie pathologique de la Syphilis héréditaire dans ses rapports avec le Spirochaete pallida“, welche auch sehr instruktive Abbildungen bringt. An der Hand von sechs Fällen konnte er seine früheren Untersuchungen erweitern und ergänzen. Er betont wiederum den nahen Zusammenhang zwischen dem Auffinden der Spirochäten bezw. deren Zahl und der Schwere der syphilitischen Affektion des betreffenden Organs, ein sicherer Hinweis auf die ätiologische Bedeutung der Spirochaete pallida.

Besonders wichtig ist, dass bei hereditärer Lues die Leber am reichsten an Spirochäten ist, da dies auf den Weg mütterlicher Infektion hinweist. Die Verbreitung geschieht sodann auf dem Blutwege, aber die Spirochäte verlässt die Gefässe schnell und entwickelt sich ausserhalb dieser, besonders in Drüsenepithelien. Dass es sich hier um agonales Eindringen handeln könnte, ist allerdings nicht gänzlich ausgeschlossen. Die syphilitischen Veränderungen scheinen direkt von der Spirochäte abzuhängen; Phagozytose soll als Reaktion gegen die Spirochäte zu beobachten sein.

In einer weiteren Arbeit stellten Levaditi und Manouélian (109a) unter sechs mit Syphilis geimpften Affen bei fünf die Spirochaete pallida fest. Höhere Affen (Schimpanse) zeigten mehr Spirochäten, diese fanden

sich in inneren Organen nicht. Exstirpation des Primäraffekts verhinderte das weitere Vordringen der Spirochäten in die Lymphwege nicht.

Buschke und Fischer (28 d) demonstrieren am 14. Februar 1906 einen weiteren Fall von hereditärer Syphilis mit Spirochäten. Im ganzen fanden sie unter acht drei positive Fälle. Sie betonen vor allem die Überlegenheit der Levaditischen Schnittmethode über die Ausstrichpräparate, die Sicherheit im Auffinden von Spirochäten betreffend. Die Lagerung der Spirochäte war die schon früher beschriebene. Besonders fanden sie sich wieder in Blutgefässwandungen und in Lymphspalten. Sie lagen meist extrazellulär. Die Pyridinmethode Levaditis halten Buschke und Fischer vielleicht für sicherer, seine alte Methode aber zum feineren Studium für die bessere. In fünf Fällen von Syphilis maligna fanden sich Spirochäten nie; es gibt also auch manche Produkte der Frühperiode, in denen die Spirochaete pallida zu fehlen scheint. Ferner wird ein Fall wahrscheinlich latenter Syphilis der Mutter eines syphilitischen Kindes besprochen. In einer Inguinallymphdrüse dieser anscheinend immunen Mutter fanden sich Spirochäten. Zum Schlusse werden Körnchen in Kettenform erwähnt, die Zerfallserscheinungen von Spirochäten entsprechen könnten.

Blaschko (13) und Buschke (27 a) demonstrieren in der Berliner dermatologischen Gesellschaft vom 13. Februar, Roscher (161 c) in der Gesellschaft der Charitéärzte am 15. Februar Spirochäten in Schnittpräparaten.

Scherber und Mucha (204) fanden unter sechs von Syphilitikern stammenden Lymphdrüsen die Spirochäte in fünf. Ihr Material entstammte dem Zentrum der Lymphdrüsen (das nach der Annahme einiger Autoren weniger Spirochäten als die Randteile enthalten soll). Ob im Punktionssaft viele zelligen Elemente vorhanden sind oder nicht, halten sie für den Nachweis der Spirochäte für gleichgiltig. Die Levaditische Methode lässt manchmal, wenn auch selten, ebenfalls im Stich. In einer Genital- und einer Anal-Papel fanden sich die Spirochäten im Epithel, in dessen tiefen Lagen und in einem subepithelialen Lymphgefäss. Auch kongenitale Syphilis untersuchten die Autoren und fanden die Spirochäte ferner in der Plazenta. Tertiäre Produkte wiesen die Spirochäten nie auf.

Thibierge, Ravaut und Burnet (203) wiesen bei Weiterimpfungen von Affe zu Affe die Spirochaete pallida auf Schnittpräparaten von Primäraffekten bis in die dritte Generation nach. Bosc (19) fand sie in sogenannten Lebergummata der hereditären Syphilis.

Herxheimer und Opificius (71) fanden in zwei Fällen in zur Nachtzeit gemachten Präparaten eine bedeutend grössere Spirochätenmenge als in Tagpräparaten; auch schienen dieselben beweglicher. Es

stellt dies ein Analogon zu dem Verhalten anderer Flagellaten dar. Die besten Schnittpräparate lieferte ihnen die Levaditische Methode; die Spirochäte liegt in den Gefässen und durchdringt die Wandungen derselben. Eine Läsion wiesen die in ihrer Nähe gelegenen Blutkörperchen und Gewebezellen nicht auf. Auch in den Schnittpräparaten wiesen Bilder auf Längsteilung und Agglomerationsstadien hin und liess sich die doppelte Kontur der Spirochäte nachweisen.

Es wird ein von Baermann (Neisser) beobachteter Fall mitgeteilt, in dem bei einem Makakus, der mit Material vom Primäraffekt eines Orang geimpft war, in einer geschlossenen Lymphdrüse neben der Spirochaete pallida auch die Refringens gefunden wurde.

Gefärbt werden Ausstichpräparate am besten zu differentiell-diagnostischen Zwecken nach Giemsa, zum präzisen Auffinden der Spirochäte und zu ihrem Detailstudium mit wässeriger gesättigter Gentianaviolettlösung eine Minute über der Flamme.

Gierke (200) beschäftigte sich ebenfalls mit der Darstellung der Spirochaete pallida in Schnittpräparaten. Seine Methode entspricht der Levaditischen. Den bis dahin publizierten Fällen kongenital-syphilitischer Kinder, welche in Schnittpräparaten die Spirochäte aufwiesen, reiht er fünf neue an.

Im ersten Fall lag eine luetische Veränderung der Leber vor. Sie wies in den Ausstrich- wie Schnitt-Präparaten zahlreiche Spirochäten auf, ebenso auch die histologisch kaum veränderte Nebenniere und Niere. Der zweite Fall zeigte in Lunge und Nebennieren syphilitische Veränderungen und Spirochäten, letztere auch in Pankreas (auch in den Langerhansschen Zellinseln) und Niere. Die drei letzten Fälle zeigten Lebersyphilis und in diesem Organ die Spirochaete pallida.

Es ist bemerkenswert, dass ein Teil der Organe lange in Formol und Alkohol gelegen, und sich die Spirochäte doch in ihnen nachweisen liess. Tertiärsyphilitische Produkte und Kontrolluntersuchungen bei nicht syphilitischen Neugeborenen wiesen die Spirochäte nicht auf. Ein Zufall kann die bei den syphilitischen gefundene, welche den in den Ausstrichpräparaten nachgewiesenen völlig gleicht, nicht sein. Die Spirochäte findet sich bei Syphilis ziemlich regelmässig und sonst nicht. Das Postulat, dass Gewebsveränderungen und Spirochätenbefund übereinstimmen sollen, ist dagegen nicht stets erfüllt. Fanden sich letztere doch auch in nicht veränderten Geweben; es mag sich hier um eine finale Verbreitung handeln.

Im Gewebe liegt die Spirochäte meist in Drüsenzellen und im Bindegewebe, ferner im Lumen und in der Wand von Gefässen. Zupfpräparate bewiesen ihre sicher intrazelluläre Lagerung. Die histologischen Untersuchungen bilden eine wichtige Stütze für die ätiologische Bedeutung der Spirochaete pallida.

Kreibich (201) fand die Spirochaete pallida in luetischen Produkten fast konstant. Er empfiehlt für diagnostische Zwecke besonders das frische Präparat.

Doutrelepont (38b) fügt den aus seiner Klinik früher veröffentlichten 24 Fällen 16 neue an, in denen auf Spirochäten untersucht ward. Sämtliche 13 Fälle primärer und sekundärer Syphilis wiesen die Spirochaete pallida auf, unter 3 syphilitischen Früchten nur 1. In einem anderen Fall dagegen die Plazenta. Auch Doutrelepont erinnert an die sehr verschiedene Zahl der Spirochäten in den einzelnen Fällen; vielleicht spielen da noch unbekannte Generationsformen mit. Ihre ätiologische Bedeutung betreffend spricht sich Doutrelepont recht zuversichtlich aus.

In einem Vortrag in Bonn vom 19. Februar berichtet er über die Umtaufung der Spirochaete pallida in „Spironema" und sodann „Treponema" und über die Levaditische Methode, die auch ihm die Spirochäten auf Schnittpräparaten nachgewiesen.

In der schon bei dem Siegelschen Cytorrhyctes luis erwähnten Arbeit beschäftigt sich Schütz (172) auch mit der Spirochaete pallida. Er glaubt die mit dem Ultramikroskop gemachten, die Struktur der Spirochaete pallida betreffenden Angaben Löwenthals und Wechselmanns bestätigen zu können; Geisseln konnte er zwar nicht einwandsfrei darstellen, dagegen fand er um Spirochäten (wie um den Cytorrhyctes) eine helle Randzone, auch wenn jene in rote Blutkörperchen eingeschlossen waren; diesen letzteren Befund konnte er oft machen und legt ihm Bedeutung bei. Auch um Blutkörperchen herumgelagert fand Schütz die Spirochäte häufig. Er gibt an die Spirochaete pallida und refringens nicht immer haben trennen zu können und nimmt Abstufungen zwischen ihnen — vielleicht sind sie ein einheitliches Wesen — an.

v. Esmarch (205) demonstriert am 1. März in der Göttinger medizinischen Gesellschaft Präparate der Spirochaete pallida.

Grünbaum und Smedley (63) fanden bei einem mit syphilitischem Virus geimpften Schimpansen nach 16 Tagen die ersten Zeichen von Syphilis, aber erst 37 Tage nach der Impfung die Spirochaete pallida.

Shennan (174) fand unter 18 Fällen von Syphilis die Spirochäte in 6, nicht dagegen in 5; 7 mal war das Ergebnis nicht eindeutig.

Paschen (138b) demonstriert am 20. März in Hamburg die Spirochäte in mazerierten syphilitischen Föten und Plazenten.

Brandweiner (20) spricht sich in seinem Referat vor der Wiener dermatologischen Gesellschaft (7. III. 1906) auch sehr entschieden zugunsten der ätiologischen Bedeutung der Spirochäte aus. Das bis-

herige Nichtauffinden derselben in gummösen Produkten spricht nicht dagegen.

Recht interessant ist die Mitteilung Blaschkos (13), die feinere Lagerung der Spirochaete pallida in vier Primäraffekten und ein Kondylom betreffend. Er bevorzugt die alte Levaditische Methode, die seiner neuen an Sicherheit überlegen zu sein scheine. Die Spirochäten schliessen sich aufs engste an die Verzweigungen der Gefässe an. In deren Wandungen und Umgebung lagen sie in ungeheuerer Zahl. Auch Thomben enthielten die Spirochäten. Von der Nachbarschaft der Gefässe strahlen sie, immer spärlicher werdend, weiter aus. Im Zentrum enthalten die Bindegewebsfasern die Spirochäten besonders massenhaft, sie schliessen sich dabei an deren Verlauf an. Die Epidermis enthielt besonders im Kondylomfall die Spirochäten und zwar von den Papillargefässen ausgehend. Sie lagen stets zwischen den Epithelien. Besonders einleuchtend waren die Beziehungen der Spirochäten zu den Gefässwandungen und zum Bindegewebe. Die Spirochäten wandern hier offenbar aktiv und vermehren sich auch innerhalb des Bindegewebes. Darauf mag die Vorliebe der Syphilis für interstitielle Prozesse beruhen. Offenbar bleiben Spirochäten auch dauernd im Bindegewebe lagern. Einige mögen, wie eine Auflösung in Körnchen und Bröckel andeutet, sich rückbilden oder zerfallen. Die Lagerung der Spirochäten ausserhalb der Zellen in den Lymphspalten ist auch sehr charakteristisch. Eine Phagozytose kommt nicht zustande. Es scheinen beständig Spirochäten vom Primäraffekt aus in den Kreislauf zu gelangen, aber erst wenn im Primäraffekt die Zahl der Spirochäten eine ungeheuere, die ganze Blutbahn mit ihnen überschwemmt ist, scheint es zur Allgemeininfektion zu kommen.

Blaschko nimmt an, dass die Spirochäten dem Drang nach Sauerstoff folgend — dafür spricht auch ihre Anlagerung an rote Blutkörperchen innerhalb der Blutgefässe — von den Papillen aus zur Epidermisoberfläche wandern. Dieser Vorgang stellt eine Art Naturheilung dar. Übersichtliche Abbildungen illustrieren die Abhandlung.

Benda (8) fand in einem Falle bei der Sektion ausser Gummata etc. diffuse Nekrosen des Myokards. Das Blut des Patienten hatte die Spirochäte enthalten.

Am 30. März demonstriert auch Hoffmann (72f) Schnitte einer exstirpierten Leistendrüse und eines ciscinären Syphilids der Rückenhaut, die nach der Levaditischen Pyridinmethode gefärbt, die Spirochäten enthielten. In einem Schnitt zeigte sich ein auf eine Längsteilung der Spirochaete pallida hinweisendes Bild.

Dreyer und Toepfel (40a) fanden bei Papeln auf Tonsillen im Sputum, bei Nierensyphilis im zentrifugierten Urin die Spirochaete pallida.

Am 5. April erscheint in der Deutschen Medizinal-Zeitung ein Sammelreferat als Fortsetzung eines früheren (Deutsche Med.-Zeitung 1906, Nr. 1) über die Spirochaete pallida von Heinr. Müller (199).

Am 8. April demonstriert Doutrelepont (38c) Levaditische Schnittpräparate mit Spirochäten in Düsseldorf.

Thomsen und Chievitz (182) fanden die Spirochäte in Ausstrich-, nicht Schnitt-Präparaten, von Organen hereditär syphilitischer Kinder. Unter 5 mazerierten Föten fand sich die Spirochäte nur in 1 Fall, unter 10 anderen syphilitischen in 9, während im letzten Fall auch keine histologischen Veränderungen vorlagen. 10 Kinder ohne Lues zeigten nie die Spirochäte. Die Menge dieser war dem Grad der syphilitischen Veränderungen durchaus proportional.

Frohwein (55) fand bei mit Levaditis ursprünglicher Methode gefärbten Schnittpräparaten zunächst bei einem luetischen Fötus in der Leber massenhafte Spirochäten, in der Plazenta keine, bei einem zweiten hereditär-syphilitischen Kind in Leber, Niere, Lunge, Pankreas, Aorta, besonders in ersterer, solche und auch bei einem dritten in allen möglichen Organen. Die Spirochäten fanden sich in der Leber, in den Pfortaderverzweigungen, im Bindegewebe, zwischen und in den Leberzellen. Auch Milzzellen enthielten Spirochäten und besonders Fragmente von solchen, ebenso auch die Thymus. Ferner fanden sie sich in der Mukosa und Muskularis des Darmes, vereinzelt in der Media und Adventitia der Aorta, in einem Gefässstamm an der Knorpelknochengrenze des Femurs. Auch die Nabelschnur und Plazenta dieses Falles wiesen vereinzelte Spirochäten auf. Während mehrere Produkte sekundärer Syphilis keine Spirochäten erkennen liessen — alte Präparate — fanden sich solche in einem Primäraffekt und in einer Lymphdrüse (nahe der Kapsel). Auch Frohwein nimmt seinen Bildern nach Verbreitung der Spirochäte durch die Gefässbahn und Vermehrung im umliegenden Gewebe an. Er glaubt in Phagozyten degenerierte Exemplare der Spirochäte gesehen zu haben.

Der auch im Darm nachgewiesene Spirochätengehalt steht mit den Darmstörungen hereditär-luetischer Kinder in Einklang. Das Auffinden der Spirochäte auch bei negativem Sektionsbefund erklärt die Lues hereditaria tarda. Auch Frohwein konstatierte auf Teilungen hinweisende Bilder. Ferner fand er an den Enden der Spirochäten Körnchen unbestimmter Natur, die etwa als Entwickelungsstadien eine Überleitung zu dem Cytorrhyctes luis Siegels oder Döhles Körperchen darstellen könnten.

Bertarelli und Volpino (11b) variierten die Silbermethode zur Darstellung der Spirochäten in Schnitten etwas. In zwei Sklerosen fanden sie Spirochäten, in einer dritten von einem schon behandelten

Fall nicht. In zwei Schleimhautpapeln lagen sie in den tieferen Lagen der Malpighischen Schicht zum Teil intrazellulär. Tertiäre Produkte enthielten sie nicht.

Simmonds (207) berichtet im Hamburger ärztlichen Verein, dass er in 12 syphilitischen Föten und Säuglingen — besonders in mazerierten — die Spirochaete pallida gefunden, sie hingegen in Föten und Säuglingen ohne Syphilis stets vermisst habe. In den einzelnen Organen lagen die Spirochäten in sehr verschiedener Zahl, am meisten in Leber, Lunge und Nebenniere. Simmonds hält es für erlaubt, auch wenn anatomische Veränderungen fehlen, nach dem Spirochätenbefund Lues congenita zu diagnostizieren, bei Fehlen dieser mit Wahrscheinlichkeit auszuschliessen.

Berger (9) erreicht eine, wie er angibt, schnelle und sichere Deckglasfärbung durch Kombination von Azur oder azurhaltigen Lösungen mit verschiedenartigen gesättigten (oder wenig verdünnten) Farblösungen. Das Azur soll dabei als eine Art Beize dienen. Er empfiehlt z. B. folgendes Verfahren: Fixieren in absolutem Alkohol fünf bis zehn Minuten, Aufgiessen von fünf Tropfen Löfflers Methylenblau und nach einer halben Minute Hinzufügen und Vermischen von drei Tropfen Azur II Lösung, ebenso nach einer weiteren halben Minute von sechs Tropfen Giemsascher Lösung. Abspülen nach zwei Minuten, Trocknen etc. Die Vermischung der verschiedenen Farblösungen muss sofort auf dem Objektträger vor sich gehen.

Schneider (167) demonstrierte Spirochäten in Schnittpräparaten, wie Schwalbe in einem Referate kurz erwähnt (Zentr. für Allg. Path. etc. 1906, S. 438), am 8. Mai in Heidelberg.

Buschke und Fischer (28e) fanden bei einem 3 wöchentlichen Kinde mit hereditärer Lues mit besonderer Beteiligung des Herzmuskels (interstitielle Myokarditis) (Sektion Benda, siehe oben) in diesem eine grosse Zahl der Spirochaete pallida und zwar um die infiltrierten Gefässe, auch in deren Wandung und Lumen, und von da aus das proliferierende Bindegewebe durchsetzend. Wo keine Veränderungen vorlagen, fanden sich auch keine Spirochäten. Intrazellulär lagen sie nicht. Die Osteochondritis dieses Falles zeigte die an die Markräume anstossenden noch nicht ossifizierten Knorpelflächen mit Spirochäten bedeckt, im Knorpel hingegen keine solchen. Buschke und Fischer stellten die Spirochaete pallida in einem andern Fall in Blutausstrichen bei einem 6 wöchentlichen Kinde, das noch keine Zeichen hereditärer Lues bot, wohl aber später bei der Sektion solche erkennen liess, fest. Die Galle der Gallenblase und das Sediment des Urins (keine syphilitisch erkrankte Harnblase) enthielt bei der Sektion ebenfalls (neben anderen Organen) die Spirochäte.

Gossner (61) fand bei 5 noch nicht behandelten Patienten in Papeln und Kondylomen die Spirochäte, in 3 schon behandelten dagegen nicht. Im Blut wurde sie nicht gefunden. Diese Untersuchungen sollen nicht zeitraubender sein als solche auf wenige Tuberkelbazillen im Sputum.

Ein von Hoffmann in der „Zwanglosen Demonstrationsgesellschaft" am 30. März gehaltener Vortrag (siehe oben 72f) erscheint am 31. Mai (mit Beer) in extenso (73). Hoffmann beschreibt die Spirochätenbefunde in einer Inguinaldrüse und einem orbikulären Syphilid eines 6¹/ Monate alten, nicht behandelten Syphilisfalles. Er zieht die neue Levaditische Pyridinmethode vor. In der Lymphdrüse erwiesen sich Kapsel, Randsaum und Keimzentren frei, dagegen fand sich die Spirochäte in den Wandungen der kleinen Blutgefässe (in den Endothelien und im adventitiellen Bindegewebe), im trabekulären Bindegewebe (oft in parallelen Zügen zwischen den Fibrillen), vereinzelt auch in Lymphgefässen und zwischen dem kleinzelligen Follikelrandgewebe. Im Syphilid lagen die Spirochäten in den tieferen Schichten des Rete, den oberen der Kutis und besonders am peripheren Walle des Infiltrats, besonders auch in der Wandung der Gefässe. Wo die Spirochäten im Rete vorgedrungen waren, bestand Pigmentschwund. Eine Abbildung zeigt eine Spirochäte in Längsteilung. Hoffmann fand solche — für die allgemeine Klassifizierung der Spirochäte wichtigen — Bilder gerade in der Randzone orbikulärer und zirzinärer Syphilide. Er weist nochmals auf den Spirochätenreichtum der Lymphdrüsen (im Einklang mit klinischen Beobachtungen stehend) und die Wichtigkeit der Untersuchung des Drüsenpunktionssaftes bei latenten Formen hin. Auch der Befund von Spirochäten, welche hier in die Blutbahn einwandern, steht im Einklang mit älteren Experimenten und klinischen Vorstellungen.

Mulzer (124a) stellt in einem grösseren Sammelreferate eine grosse Zahl Arbeiten über die Spirochaete pallida zusammen. Von Originalmitteilungen in diesem erscheint erwähnungswert, dass er die Geisseln nach Welke (Arch. f. Chir. 1899, Bd. 59) darstellen konnte.

Krienitz (94) hat im Mageninhalt bei Karzinom 3 Formen von Spirochäten gesehen, von denen die eine der Pallida vollständig entsprechen soll.

Hoffmann (72g) hat (ebenso wie andere Sachverständige auf diesem Gebiete) die Präparate Krienitzs gesehen. Es handelt sich um die von Hoffmann, Mulzer und anderen in ulzerierten Karzinomen gefundenen Formen von Spirochäten, die sich von der Pallida wohl unterscheiden (leichtere Färbbarkeit, andere Windungen etc.) lassen.

Doutrelepont und Grouven (39) fanden in 4 Fällen in typischen tertiär-syphilitischen Produkten Exemplare der Spirochaete pal-

lida. Daneben fanden sich ganz kurze Formen und aus Körnchen zusammengesetzte, welche in Übereinstimmung mit ähnlichen Befunden Boscs als Degenerationsformen von Spirochäten angesprochen werden.

Beitzke (7) wies unter 18 syphilitischen Neugeborenen in 14 Fällen Spirochäten nach; in den 4 Fällen, in denen sie nicht gefunden wurden, waren nur Ausstrichpräparate untersucht worden. Unter den Methoden für diese gibt zwar die Giemsafärbung die besten Resultate; sie ist aber den Schnittpräparatsmethoden an Sicherheit und Auffinden der Spirochäte unterlegen. Unter diesen ist die Levaditische der Bertarelli-Volpino-Boveroschen vorzuziehen, doch erzielte Beitzke nur Resultate, wenn er die Zeit für Beizung und Reduktion doppelt so lang, als Levaditi angegeben, ausdehnte und alle Manipulationen im Dunklen vornahm. Beitzke hebt hervor, dass die in den Schnitt- und Ausstrich-Präparaten gefundenen Gebilde die nämlichen sind, dass es sich hier sicher um Mikroorganismen handelt und dass diese nicht etwa erst vom Darm aus eingewandert sein können (Beitzke fand solche in Fällen mit positivem Leberbefund, in dem Darminhalt nicht). Auch der Fundort der Spirochäten -- am häufigsten in der Leber (Nabelvenenblut) — und ihre grosse Zahl, gerade in den anatomisch am stärksten erkrankten Gebieten, sprechen für ihre ätiologische Bedeutung. Dass sich die Spirochäte auch in nicht veränderten Organen und Zellen findet, spricht nicht gegen sie, denn einmal kann hier agonale Einwanderung vorliegen und sodann wirkt das Virus ja gerade bei der Syphilis besonders langsam. Dass bei Osteochondritis syphilitica die Knorpelknochengrenze keine Spirochäten aufweist, führt Beitzke mit Gierke auf die Einwirkung der Entkaltungsflüssigkeit zurück — mit Salpetersäure behandelte, vorher spirochätenreiche Leberstückchen zeigten solche auch nur noch vereinzelt und schwer geschädigt. 4 nichtsyphilitische Neugeborene und 3 Säuglinge, deren Syphilis einer spezifischen Kur gewichen und die bei der Sektion keine Zeichen von Syphilis darboten, wiesen keine Spirochäten auf.

Hübschmann (77) färbte Stücke von Organen eines neugeborenen syphilitischen Mädchens mit Milztumor, Knochenerkrankung, interstitieller Pankreatitis und Thyreoiditis, auf Spirochäten mittels der Levaditischen Methode und Nachfärbung mit Thionin in konzentrierter wässeriger Lösung. Er fand die Spirochäten in Nieren, Nebennieren, Leber, Plazenta (besonders im mütterlichen Teil, aber auch in Zotten und Nabelvenenblut), Nabelschnur, Pankreas und besonders Thyrioidea. Sie lagen im Bindegewebe, besonders in den Gefässwandungen; auch vereinzelt intrazellulär in Bindegewebszellen, in Epithelien aber nicht, sondern zwischen ihnen. In der Niere deutete die Lage der Spirochäten auf Ausscheidungsvorgänge (wie dies Levaditi angenommen) hin.

Die beste ausführliche einschlägige Abhandlung stammt aus dem Leipziger pathologischen Institut von Versé (186). Er zieht das alte Levaditische Verfahren dessen neuerem vor, zur Nachfärbung 1 % Jodgrünlösung mit Differenzieren etc. in 75 % Alkohol, Azeton, Nelkenöl. Um die imprägnierten Schnitte anderen Farbmethoden unterwerfen zu können, zieht er das Silber mit Jodjodkaliumlösung und Natriumthiosulfat aus. Eventuell kann man so etwas differenzieren und den störend braunen Ton entfernen, die Spirochäten aber imprägniert erhalten. Doch leidet auch ihre Färbung dann meist. In 6 Fällen kongenitaler Lues fanden sich die Spirochäten; 4 Fälle werden genau beschrieben. Besonders massenhaft wurden sie in der Muscularis von Rachen und Darm, in den Knochen, Pankreas, Leber und in vielen anderen Organen dargestellt. Am zahlreichsten fanden sie sich nun gerade in unveränderten Organen; umgekehrt fehlten sie in den anatomisch schwerst geschädigten Organen, so den Cirrhosen. Finden sie sich hier doch — selten — so ist eine erneute Invasion anzunehmen. In der Mitte stehen die frischer reaktiv veränderten Organe. Die Darmmuscularis enthält massenhaft Spirochäten, die zelligen Infiltrate solche in allen Degenerationsstadien. Sie gehen hier zugrunde. In dem eigentlichen Drüsenparenchym von lymphatischen Apparaten finden sich die Spirochäten nicht. Bei der kongenitalen Lues dringen sie nach alledem auf dem Blutwege in das Stützgewebe ein und so in das eigentliche Parenchym, vermehren sich hier und lösen eine Reaktion aus, die sie selbst bis zu völligem Verschwinden vernichtet. Sie dringen also intra vitam in Epithelien ein; ihre Vernichtung ist an die Tätigkeit der Zelle gebunden. So wird das Auffinden der Spirochäten in unveränderten Geweben und ihr Fehlen in Infiltraten, und besonders gummösen Bildungen verständlich. Versé fand einige untersuchte Fälle akquirierter Syphilis hiermit ganz im Einklang stehen. Er sah auch hier in Lymphdrüsen nur sehr vereinzelte Spirochäten, in den Epidermisresten eines Ulcus durum hielten sie sich lange, was er auf den Schutz der Spirochäten vor dem direkten Einfluss der Lymphozyten bezieht. In Produkten tertiärer Syphilis fanden sie sich nicht. Dies Fehlen hier, oder bei sogenannter Syphilis maligna oder bei früher auftretender Arteriitis syphilitica etc., weist nicht auf eine andere Form des Erregers hin, sondern ist nach obigen Befunden leicht erklärlich.

Die erst jüngst erschienene Dissertation von Glass (206), unter Rille ausgearbeitet, welche eine gute Literaturzusammenstellung enthält, kann hier nur noch erwähnt werden.

Besonders interessant ist noch eine ganz jüngst erfolgte kurze Mitteilung Bertarellis (208). Er impfte in die vordere Augenkammer von Kaninchen Brei von einem Initialsyphilom. Es traten Symptome auf, die

an Syphilis erinnerten und histologisch lag eine dieser vergleichbare Veränderung — Mononukleose lymphozytären Charakters, besonders perivaskulär — vor. Vor allem aber fand sich hier die Spirochaete pallida in grossen Mengen, weniger zahlreich in den stärksten Infiltrationsherden, in sehr grosser Zahl, wo die Läsion weniger deutlich hervortrat. Manche Bilder weisen auf Längsteilung der Spirochäte hin. Die Spirochäten lagen hier in solchen Mengen, dass man, wenn die Versuche in grosser Zahl angestellt, sich bewahrheiten, an ein Anreicherungsverfahren für Studien und diagnostische Zwecke auf diesem Wege denken könnte.

Bandi und Simonelli betonen im Zentralblatt für Bakteriologie vom 23. Juni nochmals den Zellenparasitismus der Spirochäten bei der Syphilis, den auch Levaditi beschrieben.

Erwähnt sei zum Schluss, dass Siegel in verschiedenen Arbeiten angibt, die Spirochaete pallida bei menschlichem Material, wie solchem von Affen, nie allein, sondern stets mit Fäulnisbakterien zusammen gefunden zu haben und ihnen daher vor diesen keine Sonderstellung einräumt.

Es sind dies die bis heute (1. Mai 1906 unter kurzem Nachtrag der bis zum 1. Juli erschienenen Abhandlungen bei der Korrektur) von mir in der Literatur gefundenen, die Spirochaete pallida betreffenden Arbeiten. Ich bemühte mich dieselben in chronologischer Folge zusammenzustellen und glaube dies mit Ausnahme einiger fremdsprachlicher, in schwerer zugänglichen Zeitschriften erschienener Artikel (die ich nur aus Referaten, ohne Angabe des Publikationsdatums kenne) im ganzen erreicht zu haben. Im folgenden stelle ich nur noch ganz kurz einige wenige Punkte zusammen; alles andere findet sich ja in den bisherigen Besprechungen.

Was zunächst die Morphologie der Spirochaete pallida angeht, so sind ihre Merkmale im ganzen die geblieben, welche Schaudinn von vorneherein angab. Die Spirochaete pallida ist überaus zart, dünn, ihre Windungen sind steil, eng, tief, regelmässig, korkzieherartig gewunden und bleiben im Gegensatz zu anderen Spirochäten auch beim Stillstehen erhalten. Die Spirale ist also vorgebildet. Schaudinn spricht daher von einem wie gedrechselten Aussehen, Krzystallowicz und Siedlecki von einer charakteristischen Streckung trotz der Bewegungen. Die Länge der Spirochaete pallida wird meist, so schon von Schaudinn und Hoffmann auf 4—14 μ angegeben; Mc. Weeney spricht von 7—18 μ und 12 μ im Durchschnitt. Die Breite der Spirochaete pallida ist nicht messbar, höchstens = $^1/_4$ μ. Die Zahl der einzelnen Windungen wird sehr verschieden angegeben und ist offenbar überaus wechselnd. Schaudinn und Hoffmann nahmen ursprünglich 6 bis

14 an, Fränkel spricht von 8—10, Mc. Weeney 7—8, Mulzer 8—14, Lipschütz 8—20; Schaudinn gibt später 10—26 Windungen an, lässt also einen viel grösseren Spielraum, Krzystallowicz und Siedlecki einen noch grösseren, indem sie von 6—30 Windungen sprechen. Andererseits hat nun Herxheimer Spirochäten von 2 und Roscher von 3 Windungen gesehen, ähnlich andere Autoren, die sie auch zu der Spirochaete pallida zählen möchten. Die Grösse der einzelnen Windungen berechnet Ploeger auf $^{2}/_{3}$—$1^{1}/_{3}$ μ. Die Enden sind nach Schaudinns und Babes und Paneas Angabe als wichtiges Unterscheidungsmerkmal zugespitzt. Durch Aufwickelung dieses Endes kann eine knopfförmige Anschwellung (nach Krzystallowicz und Siedlecki und Herxheimer vorgetäuscht werden). Später konnte Schaudinn nachweisen, dass die Spirochäte eine Geissel an jedem Ende trägt — Herxheimer, Mulzer, Kowalewski, Babes und Panea, Goldhorn u. a. konnten diese ebenfalls erkennen; es kommen auch manchmal — Schaudinn, Herxheimer — an einem Ende mehrere vor. Die Geissel hat eine Länge von 4—6 Windungen der Spirochäte. Schaudinn gibt an, dass er bei anderen Spirochäten keine Geisseln nachweisen konnte, während Löwenthal auch bei von der Spirochaete pallida zu trennenden Spirochäten solche gesehen haben will. Schaudinn glaubt, eine undulierende Membran bei der Untersuchung am lebenden Objekt gesehen zu haben (diese Beobachtung hat er später fallen lassen und dann wieder aufgenommen); Mc. Weeney ebenfalls. Löwenthal glaubt, mit dem Ultramikroskop Kerne wahrgenommen zu haben, auch Mc. Weeney und Herxheimer möchten solche annehmen. Dass die Parasiten sich längsteilen, wurde von einer Reihe von Autoren beobachtet — Schaudinn, Hoffmann, Herxheimer etc.; Herxheimer denkt auch an die Möglichkeit von Querteilungen. Die Bewegungen sind nach Schaudinn dreierlei, durch Rotation um die Längsachse, Vor- und Rückwärtsgleiten und durch Beugebewegungen des ganzen Körpers.

Ein weiteres Merkmal der Spirochaete pallida ist ihre schwere Färbbarkeit; jedoch ist sie, wenn auch schwach, doch mit vielen Methoden darstellbar. Ich komme darauf sofort noch zurück. Manche Methoden mögen sie schneller oder auch kräftiger färben, am wichtigsten jedoch ist die Giemsasche Methode, da bei dieser die Spirochaete pallida eine, sie von den anderen blaugefärbten Spirochäten sehr gut unterscheidende rötlich-violette Farbnuance annimmt. Ausserdem ist nach autoritativer Ansicht die Untersuchung am lebenden Objekt besonders wichtig; und dies um so mehr, als im gefärbten Präparat das Charakteristische der Windungen infolge Austrocknung und Fixierung verloren gehen kann; man kann manchmal sehen, wie eine Abflachung der steilen Windungen

in einem Teil einer Spirochäte auch durch mechanische Hindernisse — so Ausweichen vor einem Leukozyten (Herxheimer) — bedingt sein kann.

Was die Stellung der Spirochaete pallida im Reich der niederen Organismen angeht, so ist Schaudinns Einreihung derselben unter die Protozoen, nicht Bakterien, durch ihre allmählich bekannt gewordene feinere Morphologie weiter gestützt worden. (Andere Forscher halten sie für zu den Bakterien gehörig.) Doch steht sie ganz isoliert da, von den echten Spirochäten trennt sie die präformierte spiralige Gestalt und die Geissel — während diese allerdings nach Löwenthal auch anderen Spirochäten zukommen kann; — von den Spirillen scheidet sie die Flexibilität der Spirale, der Besitz nur einer Geissel an jedem Pol und die wahrscheinliche Fähigkeit der Längsteilung (nach Schaudinn).

Hält man alle oben angegebenen Merkmale gleichzeitig im Auge, so scheint man bisher nie ausserhalb von syphilitischen Produkten Spirochäten gefunden zu haben, welche sich nicht von geübten Untersuchern von der Spirochaete pallida unterscheiden liessen.

Im allgemeinen finden sich in Ausstrichpräparaten nur vereinzelte Spirochäten, oft erst nach langem Suchen, manchmal aber auch viele, so berichtet Mulzer über Konglomerate von bis zu 20 Individuen; ähnlich Levaditi und Bandi und Simonelli. Bemerkenswert ist die Variabilität der Zahl nicht nur in verschiedenen Präparaten und an verschiedenen Tagen, evtl. auch zu verschiedenen Tageszeiten (Herxheimer und Opificius) sondern auch im selben Präparat an verschiedenen Stellen. Gebilde besonderer Art, die sich neben den Spirochäten fanden — Schaudinn und Hoffmann, Wechselmann und Löwenthal, Herxheimer — lasse ich beiseite, da es noch durchaus eine offene Frage ist, ob sie etwas mit der Spirochaete pallida zu tun haben und etwa andere Entwickelungsstadien dieser darstellen.

Die Färbungen, mittelst derer die Spirochäte dargestellt werden kann, sind oben besprochen, ich stelle sie hier nur kurz zusammen: Giemsasche Lösung (am besten die neue) evtl. mit Differenzierung in Essigsäure (Prosch), Kombination von azurhaltigen und anderen Farblösungen (Berger), Gentianaviolettlösung (K. Herxheimer), Azurblau in Methylalkohol, Nachfärben mit Eosin (Marino, Metschnikoff), Nilblau- und Capriblaulösung (K. Herxheimer), Phosphorwolframsäure, Karbolfuchsin (Reitmann), Tannin, Karbolfuchsin (Borrel et Burnet), Karbolsäure-Azur-Eosingemisch (Sabolotny), Karbolgentianaviolettlösung (Plöger und ähnlich Oppenheim und Sachs), Kresylviolett (Davidsohn), Färben mit Giemsalösung, Abspülen in Alkohol, nochmaliges kurzes Färben mit Giemsalösung ohne Kalizusatz (Neumann), Ziehlsche Lösung (Bandi und Simonelli), Lösung

von Leishmans Pulver (Dudgeon), Kristallviolett (Scholtz), Methylenblau (Scholtz und Weitlaner), Kombination der Leishman- und Giemsamethode nach Kiewiet de Jonge (Neisser), Methylenblau-Eosinlösung (Goldhorn).

Manche Autoren ziehen eine längere Einwirkung der Giemsalösung — Giemsa und Schaudinn empfehlen eine Stunde — vor. Nach Mayer (119) genügen 15—20 Minuten. Schaudinn und Roscher bevorzugen Fixierung der Deckgläschen in Osmiumsäuredämpfen. Zur Darstellung der Geisseln ist die Löfflersche Methode (Schaudinn) besonders geeignet.

Zur Färbung der Spirochäten in Gewebeschnitten sind die Bertarelli-Volpino-Boverischen oder die Levaditischen oder die Petrescosche Methode — alle mittelst Silberimprägnation — die erstere an die van Ermengemsche, die zweite an die Ramon y Cajalsche angelehnt, zu verwerten. Zur Nachfärbung wird Toloidinblau (Levaditi), Thionin (Hübschmann), Jodgrün (Versé) etc. empfohlen. Am empfehlenswertesten ist wohl die alte Levaditische Methode, welche manche Autoren (Blaschko, Versé) wenigstens seiner neuen Methode vorziehen. Beitzke dehnte bei dem älteren Verfahren die Zeiten für Imprägnation und Reduktion auf das doppelte aus.

Was die Lage der Spirochäten angeht, so gibt Hoffmann an, dass dieselben aus der Blutbahn sehr schnell in die perivaskulären Lymphdrüsen hinein zu wandern scheinen. Es ist daher bei der Gewebssaftentnahme Bluteinmengung möglichst zu vermeiden. Hoffmann und Mulzer empfehlen vor allem Geschabepräparate, in denen sich mehr Spirochäten finden, als in Klatschpräparaten oder in solchen vom Reizserum. Dass die Spirochäten sich in Ausstreichpräparaten äusserst häufig an rote Blutkörperchen angelegt finden, wird von den meisten Autoren bemerkt; Krzystallowicz und Siedlecki wollen zweimal die Spirochäte in Leukozyten bemerkt haben; Mulzer fand sie einigemal in Zellen, die wahrscheinlich Endothelzellen waren, Hoffmann in Alveolarepithelien, Löwenthal sah bis zu neun Spirochäten in einer Zelle; Bandi und Simonelli wollen Zellen gesehen haben, die mit der Spirochäte angefüllt waren und zwar die Kernsubstanz, während das Protoplasma offenbar in Zerfall war und fassen dies als wirklichen Zellenparasitismus auf. Schütz hat die Spirochäte häufig in roten Blutkörperchen gesehen. Demgegenüber fanden Weitlaner, Lipschütz und andere die Spirochäte nicht in Zellen gelegen.

Was die feinere Lagerung der Spirochäte in Gewebschnitten betrifft, so fand sie Levaditi in Pemphigusblasen, um Gefässe und in der Leber, zwischen den die Gefässe umgebenden Epithelien und in den Gefässen selbst; ferner in den perizellulären Lymphräumen und

zwischen, ja selbst in den für die Leber charakteristischen Zellen. Überhaupt betont Levaditi, dass die Spirochäten die Blutgefässe, in denen sie weiter transportiert werden, bald verlassen und sich dann besonders in den hochorganisierten Drüsenzellen vermehren.

Buschke und Fischer fanden die Spirochäte auch in der Wand und im Lumen der Gefässe, vielleicht auch in Epithelien.

Auch die neueren, die histologischen Verhältnisse speziell ins Auge fassenden Abhandlungen betonen die Beziehungen derselben zu Gefässen, Bindegewebe und Epithelien, so diejenigen von Blaschko, Beitzke, Gierke, Versé, Scherber und Mucha etc. Meist fanden sich die Spirochäten extrazellulär; intrazelluläre werden aber z. B. von Scherber und Mucha, Bertarelli und Volpino, Hübschmann, Versé, Gierke beschrieben. Genaueres ist in den oben gegebenen kurzen Auszügen nachzusehen.

Wichtig ist auch der Einfluss, den die Quecksilberbehandlung auf die Spirochäte ausübt. Hierbei wollen Wechselmann und Löwenthal mehrfach besonders kleine Spirochätenformen beobachtet haben, die sie als Involutionsformen deuten. Auch nach Pollio und Fontana, Scholtz (ohne Involutionsformen), Kowalewski und Bodin verschwinden die Spirochäten allmählich unter der Behandlung, während Rille und Vockerodt keine atrophischen Spirochäten während dieser und Lipschütz, Dreyer, sowie andere Autoren ebenfalls keinen Quecksilbereinfluss wahrnehmen konnten.

Degenerationszustände von Spirochäten, besonders in älteren Herden, sind öfters, so von Bosc, Doutrelepont und Grouven, sowie Versé, beschrieben worden.

Die Hauptfrage ist nun natürlich die nach der ätiologischen Bedeutung der Spirochaete pallida, ob sie der Erreger der Syphilis ist oder nicht. Mit aller Bestimmtheit lässt sich diese Frage nicht entscheiden, so lange die berühmten Kochschen Postulate nicht erfüllt sind und diese sind nicht erfüllbar, so lange sich die Spirochaete pallida nicht reinzüchten und zu Experimenten verwenden lässt. Diese Reinkultur ist nun ebenso wie bei den meisten kleinen tierischen Lebewesen, auch bei der Spirochaete pallida noch nicht geglückt. Dass eine solche aber doch im Bereiche der Möglichkeit liegt, geht aus der Tatsache hervor, dass Mc. Neal und Novy ein Trypanosoma bis in viele Generationen züchten konnten. Allerdings durch keine unangefochten gebliebene Reinzüchtung. So lange dies aber bei der Spirochäte noch ein Wunsch der Zukunft bleibt, so lange steht uns nur ein Mittel zur Entscheidung der Frage nach der ätiologischen Bedeutung der Spirochaete pallida zur Verfügung — ein histologisches — nämlich in einer möglichst grossen Zahl von Syphilisfällen und zwar in deren verschie-

densten Produkten die Spirochäte einerseits nachzuweisen, andererseits ihr regelmässiges Fehlen in nichtsyphilitischen Geweben und Zellen festzustellen.

Dies ist nun in einem für die kurze Zeit erstaunlich grossen Umfange schon geschehen. Eine tabellarische Zusammenstellung aller untersuchter Fälle könnte nur eine unvollständige sein. Auch in den Statistiken von Petzold und Mulzer ist dies wahrzunehmen. Viele Autoren geben die Fälle nicht einzeln an, manche nur die Gesamtzahl, andere zwar die Zahl der positiven Befunde in Krankheitsprodukten, aber nicht die Zahl der Fälle, viele nicht die Zahl der negativ untersuchten syphilitischen Fälle etc. etc. Ich verzichte daher lieber auf Veröffentlichung einer statistischen Tabelle. Es ergibt sich nun aber aus einer Überschau, dass im ganzen zum mindesten in 1200 syphilitischen Krankheitsprodukten die Spirochaete pallida bereits nachgewiesen worden ist, und ebenso in einer nicht viel kleineren Zahl von verschiedenen Fällen. Über das grösste Material berichtet Hoffmann, nämlich über 300 in der Berliner dermatologischen Klinik untersuchte Fälle. Schaudinn spricht von 70, in denen er die Spirochäte fand. Oppenheim und Sachs fanden sie in 90, Siebert in 52, Sobernheim und Tomaczewski in 50, Rille und Vockerodt in 24, Herxheimer in 18, sein Schüler Flügel in 29, Kob in 22, v. Düring in 26, Pollio und Fontana in 19, Groven und Fabry in 18 Fällen etc. etc. Dabei ist der Prozentsatz der positiven Fälle unter der überhaupt untersuchten Zahl von Syphilisfällen ein meist sehr grosser und fast alle Untersucher geben übereinstimmend an, dass sich die Zahl der negativen Fälle gegen Ende ihrer Untersuchungen fast auf 0 reduzierte, dass also Übung im Finden und Erkennen dieser so schwer sichtbaren Gebilde eine Hauptrolle spielt. Manche Autoren fanden überhaupt in jedem oder fast jedem untersuchten Fall die Spirochäte, so z. B. Sobernheim und Tomaczewski in allen 50 Fällen, Mc. Weeney in 9, Roscher fand unter 100 Fällen die Spirochäte in 96, Oppenheim und Sachs in 90 von 120 etc. etc. Es ist zu berücksichtigen, dass dabei manchmal tertiäre oder lange behandelte Fälle mit negativem Ergebnis mitgezählt werden oder sonstige, bei denen andere Gründe das Vermissen der Spirochäte erklären.

Gefunden wurde die Spirochäte in Primäraffekten etwa 200 (154 in der Tabelle von Mulzer) mal; unter diesen ist eine Anzahl extragenitaler bemerkenswert. Ferner fand sie sich in geschwollenen Leistendrüsen in einer grossen Zahl der Fälle — über 75 (72 in Mulzers Tabelle) — und sodann in allen möglichen Produkten sekundärer Syphilis: in Papeln der verschiedensten Fundorte über 300 (285 in Mulzers Tabelle) mal, darunter etwa 20 ganz unverletzten (20 in Mul-

zers Tabelle), in sehr zahlreichen Kondylomen, in Plaques, in Pusteln, Roseola, Acne syphilitica etc. etc. Bemerkenswert ist dabei, dass sie sich auch in geschlossenen Produkten, so Papeln findet und ferner in der Tiefe meist in grösserer Zahl und meist ohne Beimengung der Spirochaete refringens und Bakterien. Dass bei Osteochondritis syphilitica die Knorpelknochengrenze bisher frei von Spirochäten gefunden wurde, dürfte mit Gieske und Beitzke auf Zerstörung der Spirochäten durch die Entkalkungsflüssigkeit zu beziehen sein.

In tertiären Manifestationen der Lues und speziell in Gummata ist die Spirochäte, trotz zahlreicher Untersuchungen, fast nie gefunden worden. Spitzer will in 2 solchen die Spirochaete pallida nachgewiesen haben. Rille und Vockerodt sahen in einem entsprechenden Fall unsichere Pallidae. Ferré stellte solche in einem gummösen Unterschenkelgeschwür und vor allem Doutrelepont und Grouven in vier Fällen in Produkten des tertiären Stadiums fest. Die sogenannten kongenitalen Gummata (Bosc) rechnen die letzterwähnten Autoren mit Recht nicht hierher. Dagegen wäre noch der Befund der Pallidae in einer Mesaortitis syphilitica (Reuter) erwähnenswert. Roscher fand sie in 3 Fällen, die im Übergang des sekundären zu dem tertiären Stadium standen.

Es erscheint ja verwunderlich, da jetzt aus den Versuchen von Finger und Landsteiner und anderen an Affen bekannt ist, dass Gummiknoten infektiös sind, dass sich die Spirochäte in solchen nicht auffinden lässt. Aber einmal sind diese Produkte der Syphilis ja weit weniger infektiös und daher mag die Spirochäte in ihnen zwar vorhanden sein, aber in sehr verschwindender Zahl, so dass sie nicht gefunden wird. Oder auch es könnte, wie fast alle Autoren hervorheben, die Spirochäte in einer uns bisher noch unbekannten Form ihres Entwickelungsganges dort vorhanden sein. Nach den Untersuchungen von Versé scheint dies Nichtauffinden der Spirochäten in alten Syphilisprodukten gut erklärlich.

Im Blut dagegen lässt sich die Spirochäte nachweisen, aber auch nur mit grösserer Schwierigkeit und daher in selteneren Fällen; es scheint der Nachweis bisher (1. Mai) im fliessenden Blute etwa 15 mal gelungen zu sein (Buschke und Fischer, Reckzeh, Wolters, Noeggerath und Stähelin, Bunch, Raubitschek, Levaditi, Grouven und Fabry, Schaudinn, Flügel, Bayet, Nicolas, Favre und André), dazu einige Male im Milzblut (z. B. Hoffmann) und im Blut von Erythemflecken (z. B. Bandi und Simonelli). Nach dem Noeggerath und Stähelinschen Verfahren mit Essigsäure scheint der Nachweis der Spirochäte im Blut leichter zu sein; so hatten ihn diese Autoren in drei Fällen zu verzeichnen. Bunch zentrifugiert mit

zitronensaurer Natriumlösung. Die kleine Zahl im Blut stimmt auch mit der klinischen Erfahrung, besonders damit gut überein, dass das Blut nur zu einer gewissen Zeit stärker infektiös zu sein scheint.

Buschke und Fischer wiesen die Spirochäte auch in der Galle und Urin, Dreyer und Toepfel im Sputum (bei Tonsillarpapeln) und im Urin (Nierensyphilis) nach.

Sehr leicht und oft in grossen Mengen scheint dagegen die Spirochäte nachweisbar bei kongenitaler Syphilis der Neugeborenen. Es liegen Berichte von über 80 Fällen vor und zwar von: Buschke und Fischer, Salmon, Levaditi, Hoffmann, Herxheimer, Queyrat und Joltrain, Siebert, Babes und Panea, Schridde, Brönnum, Reischauer, Sobernheim und Tomaczewski, Schaudinn, Flügel, De Souza und Pereira, Paschen, Bayet, Gierke, Frohwein, Flexner, Scherber und Mucha, Beitzke, Hübschmann, Versé, Thomsen und Chievitz, Bunch und anderen. Die Organe, welche die Spirochäte aufwiesen, waren zumeist Leber und Milz; ferner auch Lunge, Niere, Nebenniere, Mesenterialdrüsen, Inguinaldrüsen, Darm, Knochen, Pankreas. Der häufige Befund in der Leber entspricht der vorauszusetzenden Infektion mit dem Nabelvenenblut. In vielen derartigen Fällen fand sie sich auch in den Pemphigusblasen solcher hereditär-syphilitischer Kinder. Dass es sich hier nicht um lediglich agonales Einwandern vom Darm aus handeln kann, ist, so von Beitzke, dargelegt worden. Auch in mazerierten Föten ist die Spirochäte noch aufweisbar, wie z. B. die Untersuchungen von Queyrat, Levaditi und Feuillié, Paschen und Beitzke beweisen. Auch in der Plazenta, besonders in deren mütterlichem Teil, ward die Spirochaete pallida mehrfach nachgewiesen, so z. B. von Paschen, Schaudinn, Ménétrier und Rubens-Duval, Wallich und Levaditi, Nattan-Larrier und Brindeau, Scherber und Mucha, Frohwein etc.

Besonders spricht für die ätiologische Bedeutung der Spirochäte ihr Auffinden, nicht nur auf Ausstrichpräparaten, sondern ihre Darstellung auf Schnittpräparaten mittelst sehr geeigneter Methoden. Es erscheint fraglos, dass in beiden dieselben Gebilde vorliegen. So wurden ja erst wichtige Einzelheiten, ihre Lagerung etc. betreffend, bei äquirierter Lues und ganz besonders bei kongenitaler festgestellt. Vieles stimmt mit theoretischen Vorstellungen und alten Annahmen sehr gut überein, so schon das besonders reichliche Auffinden der Spirochäten gerade bei Lues congenitalis. Die meisten Autoren nehmen Zusammentreffen der stärksten histologischen Veränderungen und zahlreichsten Spirochätenbefunde als das Gewöhnliche an. Versé gibt den Zusammenhang etwas anders an. Nach seinen Befunden liesse sich das Auffinden

der Spirochäten bei syphilitischen Individuen in noch normalen Organen und Zellen besonders leicht erklären. Es widerspricht dies auch sonst nicht ihrer ätiologischen Bedeutung.

Überblickt man die Kette der syphilitischen Veränderungen, bei denen sich die Spirochäte fand, so fällt die Kongruenz der klinisch-infektiösen Formen und des Spirochätennachweises und umgekehrt im allgemeinen betrachtet in die Augen, wie dies auch Sobernheim und Tomaczewski sowie Hübner betonen. Viele Einzelbefunde entsprechen älteren klinischen Erfahrungen (siehe z. B. Hoffmann).

Eine starke Stütze verleiht der ätiologischen Bedeutung der Spirochäte für die Syphilis ihr Nachweis bei nach Metschnikoffs und Roux's Vorgang (s. später) syphilitisch gemachten Affen, und zwar sowohl bei Übertragung menschlicher Syphilis auf Affen, als auch bei Überimpfung von Affe zu Affe. Den ersten positiven Befund der Spirochäte bei Affen hatte schon wenige Tage nach der Entdeckung der Spirochaete pallida Metschnikoff selbst zu verzeichnen; ferner wurden solche festgestellt z. B. von Sabolotny, Schaudinn, Hoffmann, Flügel (Herxheimer), Neisser, Brüning, Flexner, Levaditi und Manouélian, Bandi und Simonelli. Thibierge Ravaut und Burnet konnten die Spirochäte noch bei Affenimpfungen in dritter Generation nachweisen.

Ist so das Vorhandensein der Spirochäte in einer äusserst grossen Zahl syphilitischer Produkte nachgewiesen, so ist von ebensolcher Bedeutung ihr Fehlen in allen nichtsyphilitischen Sekreten, Gewebsveränderungen etc. Die Anzahl und Art der Ausführung dieser Kontrolluntersuchungen ist sehr wichtig. Solche wurden in sehr grosser Zahl vorgenommen. Eine Statistik ist hier noch weniger als bei den Syphilisfällen möglich; viele Autoren geben nur die Zahl der Untersuchungen an, andere nur die untersuchten Objekte, ohne ihre Anzahl, manche sprechen nur allgemeiner von den Kontrollpräparaten. Zählt man aber die Zahlen, wenn angegeben, zusammen, so ergibt sich die immerhin stattliche Zahl von über 300 Kontrolluntersuchungen. Es stammen allein von Oppenheim und Sachs 50, Siebert 46, Roscher 42, Sobernheim und Tomaczewski 28, Mulzer 25, Siebert 15 etc. etc. Solche Kontrollen wurden am Smegma Gesunder und Kranker, bei vielen Balinitisformen, an sehr zahlreichen Schankern, spitzen Kondylomen, gonorrhoischem Eiter, zahlreichen anderen Ulcera, einer grossen Zahl der verschiedensten Hauterkrankungen, Tonsillarbelägen, Lupus, Karzinomen und Sarkomen, an den Organen neugeborener Kinder etc. etc. vorgenommen. Es fand sich niemals eine Spirochäte, die der Pallida völlig entsprach.

Einige Autoren glaubten solche allerdings festgestellt zu haben und ich muss somit auf die Einwände überhaupt, welche gegen die Bedeutung der Spirochäte erhoben wurden, kurz zu sprechen kommen.

Auf die zuerst von Thesing ausgesprochenen brauche ich nicht zurückzukommen. Die Möglichkeit, es möchten die Spirochäten aus der Giemsalösung stammen, ist absolut widerlegt. Die Beobachtung im frischen Objekt, die vielen anderen Farblösungen, deren Zusammensetzung das Wuchern der Parasiten ausschliesst, mit denen sich die Spirochäte auch darstellen lässt, das Fehlen in Kontrollpräparaten, typische Lagerungen (wie zwischen roten Blutkörperchen und Deckglas oder um rote Blutkörperchen) und jetzt das Auffinden gar in Schnittpräparaten schliessen dies absolut aus. Thesings Wunsch, die Spirochäte auch öfters in Blut und ferner in Schnittpräparaten nachgewiesen zu wissen, ist inzwischen erfüllt. Wenn er meint, von Schaudinn und Hoffmann vorgestellte, mit verschiedenen Farbmethoden (Giemsa- und Methylviolett) gefärbte Präparate wiesen auch verschiedene Spirochätenformen auf, so vergisst er eben die verschiedenen Färbungen in Rechnung zu ziehen. Wenn er — was ja eigentlich kein Einwand gegen die Bedeutung der Spirochäte ist — diese nicht zu den Protozoen, sondern zu den Bakterien rechnet, weil weder Kerne noch Geisseln, noch undulierende Membran nachzuweisen seien, so haben auch die Weiterforschungen Schaudinn zum grössten Teil Recht gegeben.

Die Fälle von Scholtz, der in einem spitzen Kondylom (das aber breit aufsass) die Spirochaete pallida gefunden haben will, und von Nigris, der im Blut (das aber nicht einwandfrei entnommen worden war) die Spirochaete pallida und refringens gesehen haben will, sind mit Hoffmann sicherlich nicht als stichhaltig zu betrachten. Sie können nichts gegen die Bedeutung der Spirochaete pallida beweisen.

Es bleiben somit nur noch die wesentlichen Einwände v. Cube und Kiolemenoglous, die in einer Reihe nichtsyphilitischer Erkrankungen, besonders in Karzinomen, Spirochäten nachgewiesen zu haben glaubten, die sie von der Pallida nicht unterscheiden konnten. Auch Hoffmann fand gerade in ulzerierten Karzinomen Spirochätenformen, die der Spirochaete pallida sehr ähnelten, aber sich doch unterschieden. Mulzer konnte bei genauer Untersuchung dieser feststellen, dass er sie bei grösserer Übung, guten Färbungen und Zuhilfenahme der Mikrophotographie, stets von der Pallida unterscheiden konnte. Zu diesen „Pseudopallidae“ gehören, wie Mulzer glaubt, wohl auch die von Kiolemenoglou und v. Cube gefundenen. Diese Vermutung konnte Schaudinn beweisen. Er zeigte zunächst, dass die Blassfärbung dieser die Pallida vortäuschenden Spirochäten nur eine Folge ungenügender Färbung war und konnte bei Neufärbung der Prä-

parate darlegen, dass ganz andere Spirochätenformen als der Typus „pallida" vorlagen. Auch die von Borrel in geschlossenen Karzinomen gefundenen Spirochäten sind grobe Formen. Die von Krienitz in einem Magensaft bei Karzinom gefundenen Spirochäten rechnet Hoffmann nicht dem Typus „Pallida" zu.

Auch sonst kommen der Spirochaete pallida sehr ähnliche Formen vor, so besonders in der Mundhöhle, aber auch diese konnten Babes und Panea durch unterscheidende Merkmale deutlich von der Spirochaete pallida trennen.

Wir können somit den Schluss ziehen, dass bisher noch nie in einem nicht von syphilitischen Krankheitsprodukten stammenden Präparat die Spirochaete pallida gefunden worden ist.

Lässt sich naturgemäss auch heute noch kein abschliessendes Urteil fällen über die ätiologische Bedeutung der Spirochaete pallida für die Syphilis, so ist der fast regelmässige Befund derselben in syphilitischen Produkten, und das konstante Fehlen in anderen doch höchst auffällig. Mangels der Kulturmöglichkeit müssen die histologischen Untersuchungen noch im grossen Umfange fortgesetzt werden. Es ist in diesem Zusammenhang daran zu erinnern, dass auch andere Mikroorganismen, deren Kultivierung noch niemand gelungen, existieren, deren ätiologische Bedeutung niemand anzweifelt, so z. B. die Malariaplasmodien. Andererseits würde ein ganz vereinzeltes Vorkommen der Spirochaete pallida ausserhalb syphilitischer Organismen zwar verdächtig, aber kein Beweis gegen die ätiologische Bedeutung derselben sein; man denke an Tuberkelbazilllen, Diphtheriebazillen und Pneumokokken. Dass die Spirochäte nicht stets gefunden wird, ist, abgesehen von ihrem schweren Nachweis, auch nicht merkwürdig, man bedenke wie oft in tuberkulösem Material Tuberkelbazillen nicht zu finden sind, z. B. im Lupus.

Vor allem aber stehen wir erst im Beginn unserer Kenntnis der Trypanosomen und Spirochäten. Auch die Bakterien-Lehre und -Artunterscheidung wuchs erst allmählich. Es scheint fraglos, dass der Spirochaete pallida sehr ähnliche Spirochätenformen existieren. In der Frage, ob stets eine sichere Entscheidung möglich ist, liegt heute die Hauptschwierigkeit. Vielleicht — ja wahrscheinlich — lernen wir nach genauerer Kenntnis der Morphologie der Spirochäten auch noch die Spirochaete pallida von anderen ihr verwandten Arten besser abgrenzen — oder aber — unwahrscheinlich — wir konstatieren ihre Identität mit anderen auch sonst vorkommenden, was sie ihrer Spezifität berauben würde. Hier, wie überhaupt in der ganzen Spirochätenfrage, würde eine genauere Erforschung der weiteren Entwickelungsstadien der Flagellaten, von denen die Spirochaete pallida offenbar nur eines ist, einen unendlichen Fortschritt bedeuten.

Alles weist bei dem heutigen Stand der Dinge, bei dem sich noch nichts Sicheres sagen lässt', darauf hin, dass diejenigen Autoren Recht haben, welche die Spirochäte mit einer „an Gewissheit grenzenden Wahrscheinlichkeit" als den Erreger der Syphilis ansehen.

Dass die Spirochaete pallida nicht filtrierbar ist, steht im guten Einklang mit den früheren Versuchen mit dem hypothetischen Syphilisvirus. (Klingmüller und Baermann, Neisser, Metschnikoff und Roux), der von Krzystallowicz und Siedlecki sowie Kruse herangezogene Vergleich des Trypanosoma equiperdum bei der der menschlichen Syphilis so ähnlichen Pferdekrankheit (Beschälkrankheit) sowie die Castellanischen Befunde der Spirochaete „pallidula" (die er allerdings morphologisch von der Pallida nicht trennen konnte) bei der, der Syphilis nahestehenden Framboesia, sprechen bis zu einem gewissen Grade ebenfalls für die ätiologische Bedeutung der Spirochaete pallida bei der Syphilis.

Diagnostisch scheint dem Nachweis der Spirochaete pallida — nicht deren Fehlen — schon jetzt eine Verwertbarkeit, die von mehreren Seiten betont wird, zuzukommen. Eine vollendetere Technik — Anreicherung und besser differenzierende Färbung — würde diese bedeutend vermehren. Eine bessere Einübung einer grossen Zahl von Untersuchern wird gleichzeitig die Frage, ob eine sichere Unterscheidung der Spirochaete pallida von ähnlichen Formen stets, auch der grossen Zahl der Untersucher, nicht nur einzelnen besonders Geübten, möglich ist, fördern und die diagnostische Verwertbarkeit im Bejahungsfalle auf eine weit grösse Basis stellen.

Therapeutisch wäre allerdings auch damit noch wenig gewonnen; hier könnte allein die Züchtbarkeit des Erregers eine neue Ära bedeuten. Aber während eine solche den bindenden Schluss für die Frage der ätiologischen und somit diagnostischen Bedeutung der Spirochaete pallida bilden würde, bedeutete sie für eine eventuelle Serumtherapie auch erst einen Anfang. Voraussetzung ist hier auch die Möglichkeit des Tierexperiments. Gehen wir zu diesem nunmehr über.

3. Übertragungsversuche der Syphilis auf Tiere.

Literatur.

1. Andrée, John, Abhandlungen über den venerischen Tripper und die venerischen Krankheiten überhaupt. Aus dem Englischen. Leipzig 1871. S. 65.
2. Adrian, Arch. für Dermat. u. Syphilis 1899. Bd. 47. S. 163.
3. Antonelli, Clinica dermosifil. d. r. Univ. di Roma 1903. H. 3.
4. Arnal et Salmon, Ann. Inst. Pasteur 1904. S. 465.
5. Auzias Turenne, La Syphilisation. Paris 1878.

6. Babington, John Hunters Abhandlung von den venerischen Krankheiten ins Deutsche übertragen von Fr. Braniso, mit Noten von Ricord, Babington und F. J. Behrend. Berlin 1848. S. 20.
7. Bacon van Verulam, Hist. natur.
8. Barbiani, Boll. d. sc. med. di Bologna 1898. Nr. 12.
9. Basset s. Rollet, Traité des malad. vénér. Paris 1865.
10. Bayer, Wiener med. Wochenschr. 1883. S. 245.
11. Becker und Mayer, Berliner klin. Wochenschr. 1903. S. 1192.
12. Boeck, Erfahrungen über Syphilis. Stuttgart 1875. S. 71.
13. Bradley, Transact. of the Brit. med. Assoc. 1871.
14. Brieger und Uhlenhut, Klin. Jahrb. Bd. 7. H. 3.
15. Brüning, Med. Klinik 1906. S. 210.
15a. Derselbe, Gesellsch. der Charitéärzte, 15. II. 1906. Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 493.
16. de Castelnau, Recherches sur l'inoculation appliquée à l'état de la syphil. Paris 1841.
16a. Derselbe, Gaz. des hôpit. 1854. Nr. 3.
17. Cognard, Lyon méd. 1884. S. 181.
18. Cullerier, Gaz. des hôpit. Paris 1845. Nr. 20.
19. Depaule, Gaz. méd. de Paris 1867. S. 445.
20. Devasse s. Schmidts Jahrb. 1845. Nr. 47. S. 300.
21. Diday, Gaz. méd. de Paris 1851. Nr. 52. S. Schmidts Jahrb. 1852. S. 193.
22. Doyon, Annal. de Derm. 1884. S. 223.
23. Duhot, Annal. policlin. 1903. Nr. 9. Siehe Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 39. S. 296.
24. Esper, Compar. sul vaccino anim. e sull' umanizzato, praticat negli anni 1871. 1872, 1873. Torino 1874.
25. Finger-Landsteiner, Kais. Akad. der Wiss. Wien, 18. Mai 1905.
25a. Dieselben, Akad. Anzeiger. 1905. Nr. 25.
25b. Dieselben, Arch. für Dermat. Bd. 78. 1906. S. 335.
25c. Dieselben, Kais. Akad. d. Wiss. Wien. 15. März 1906.
26. Fioravanti, Capricci medicinali Venetiis 1568.
27. Fournier, A., Gaz. méd. de Paris 1867. S. 446.
28. Franceschini, Giorn. ital. delle mal. ven. e d. pelle 1904. S. 372.
29. Friedenthal, Berliner med. Gesellsch. 9. XII. 1903; s. Berliner klin. Wochenschrift 1903. S. 1182.
30. Gailleton, Gaz. méd. de Lyon 1866. Nr. 23.
31. Gamberini, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle 1874. S. 129.
32. Gardanne, Recherches prat. sur les différ. manières de traiter les malad. vénér. Paris 1774.
33. Girtanner, Abhandlung über die venerischen Krankheiten. 3 Bde. II. Auflage. Göttingen 1793. (Auch Blumenbach, Joh. Fr., Med. Bibliothek. Göttingen 1795. III. S. 553.)
34. Goljachowski, Russki skurnal kosbuych i. weneviczeskych bolesnjei 1901.
35. Grünbaum und Smedley, Brit. med. Journ. 1906. Nr. 2359.
36. Haensell, Arch. für Ophthalmol. 1882. S. 93. (3. Abteilg.).
37. van Helmont, Opera omnia 1707.
38. Hertwig, Syphilis bei Tieren. Ref. Schmidts Jahrb. 1865. Bd. 127. S. 85.
39. Hoffmann, Berliner klin. Wochenschr. 1905. S. 154.
39a. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 13. S. 496.
39b. Derselbe, Med. Klinik 1906. S. 425.
40. Hoffmann, Joh. Fr., Rusts Magazin. Berlin 1831. XXXV. S. 336. Vergl. Hacker, Neueste Literatur der syphilitischen Krankheiten (1830—1838). Leipzig 1839. S. 33.

41. Horaud et Cornevin, Annal. de Dermat. et de Syph. 1884. S. 323.
42. Horaud et Peuch, Journ. de méd. vétér. de Lyon 1870.
43. Hügel und Holzhauser, Arch. für Derm. u. Syph. 1900. Bd. 51. S. 225.
44. Hunter, A treatise on the vener. disease. London 1788. (II. edit.) S. 20.
45. Ulrich v. Hutten, De Guajaci medicina et morbo Gallico, liber unus. Moguntiae 1519.
46. Klebs, Allgem. med. Zentral-Ztg. 1878. S. 1155.
46a. Derselbe, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1879. Bd. 10. S. 161.
47. Klingmüller und Baermann, Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 766.
48. Köbner, Wiener med. Wochenschr. 1883.
49. Kraus, Med. Bl. 1905. Nr. 8.
50. Krishaber, Fournier et Barthélémy, La Syphilis 1903. T. I. S. 209.
51. Langlebert, Traité théor. et prat. des malad. vénér. Paris 1864.
52. Lancereaux, Traité hist. et prat. de la Syphilis. Paris 1873.
53. Lassar, Berliner klin. Wochenschr. 1903. S. 1189 (Vortrag in der Berliner med. Gesellsch. v. 16. XII. 1903) und Berliner klin. Wochenschr. 1904. S. 801.
54. Laurentius Roberg, De foeda lue dicta venerea. Upsaliae 1709.
55. Legros, Gaz. méd. de Paris 1869. S. 93.
56. Lexin, Wratsch 1888. S. 281.
57. Letnick, Wiener med. Wochenschr. 1883. Nr. 35.
58. Levi, Giorn. ital. delle mal. ven. e d. pelle 1900. S. 296.
59. Linder, Joh., Dissertat. de virulentia luis venereae. Upsaliae 1700.
60. Lund s. Schmidts Jahrb. 1871. S. 324.
61. Malgaigne s. Proksch, Vierteljschr. für Derm. u. Syph. 1883. Bd. 15. S. 317.
62. Maunoury, Gaz. des hôpit. Paris 1855. Nr. 86.
63. Martineau, 8. internat. Kongr. Kopenhagen 1884; s. Vierteljschr. für Derm. u. Syph. 1884. Bd. 16. S. 477.
64. Martineau et Harmonic, Acad. de méd. 5. IX. 1882; s. Bull. de l'Acad. de méd. 1882. p. 1007 und Gaz. méd. de Paris 1882 p. 464.
64a. Dieselben, Acad. de méd. 1903; s. Revue d'Andol. et de gyn. 1903. S. 326.
65. Metschnikoff, Bull. de la Soc. de l'Intern. des hôpitaux de Paris 1905. Nr. 5. 22. Juni; ref. in Revue prat. des mal. cut. etc. 1905. S. 292.
66. Metschnikoff et Roux, Bull. de l'Acad. de méd., 28. VII. 1903. Deutsche med. Wochenschr. 1905. S. 943.
66a. Dieselben, Ann. Inst. Pasteur 1903. S. 809; 1904. S. 1 u. 657.
66b. Dieselben, La Syphilis 1905. Juni. Bd. 3. Heft 6.
67. Michaelis, A. C. J., Kompend. der Lehre von der Syph. Wien 1865. (II. Aufl.) S. 13 u. 154.
68. Morisani, Il Morgagni 1884. H. 2 u. 3.
69. Mossé, Gaz. hebdom. de sc. méd. de Montpellier 1887. Nr. 45.
70. Carolus Musitanus, Chir. und physik. Waagschaale der Venus-Seuche. Hamburg 1700. S. 27.
71. Neisser, Archiv f. Dermat. u. Syph. 1902. Bd. 59. S. 163.
71a. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 1369.
72. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 493.
73. Neisser und Veiel, Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 22.
74. Neisser und Baermann, Deutsche med. Wochenschr. 1905. S. 748.
74a. Dieselben, Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 1, 49 u. 97.
75. Neumann, J., Wiener med. Wochenschr. 1883. S. 209, 243.
75a. Derselbe, Syphilis. Nothnagels Spez. Path. u. Ther. 1899. Bd. 23. II. Aufl. S. 211.
76. Paw, Rech. philosoph. sur les Américains etc. London 1771. I. S. 20.
77. Petrone, Gazz. med. ital. Lombard. 1884. S. 313.

78. **Piorkowski**, Vortrag in der Berliner med. Gesellsch., 7. XII. 1904; s. Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 51.
78a. **Derselbe**, Deutsche med. Wochenschr. 1905. S. 910.
79. **Pospelow**, Moskauer dermat. Gesellsch. 20. II. 1904 (s. Monatsh. Bd. 38. S. 388), 19. III. 1904 (s. Monatsh. Bd. 39. S. 732) und 29. X. 1904 (s. Monatsh. Bd. 39 S. 944.)
80. **Prengrüber**, Alger médical 1879. VII. S. 75.
81. **Proksch**, Vierteljschr. f. Derm. u. Syph. 1883. Bd. 15. S. 309.
82. v. **Pruner und Seccado** siehe **Sigmund**, Wiener med. Wochenschr. 1852. II. S. 714.
83. **Queyrat**, Soc. méd. des hôp. Paris 13. I. 1905.
84. **Ravenel**, Americ. Journ. of the med. sc. 1900. S. 420.
85. **Rebatel et Blanc**, Lyon méd. 1882. S. 41.
86. **Ricord**, Leçons sur le chancre, rev. et publ. par A. **Fournier**. Paris 1860. (II. Ed.) S. 114.
87. **Ricordi**, Ann. universali di med. Milano 1868.
88. **Ricordi e Dell' Acqua**, Sulla transmissibilità della sifilide dell' uomo ai bruti. Milano 1867. S. 29; siehe **Schmidts** Jahrb. 1868. S. 241.
89. **Salmon**, La Syphilis 1904. S. 404.
89a. **Derselbe**, C. r. de la Soc. de biol. 1904. S. 611.
89b. **Derselbe**, Ibidem 1904. S. 953.
90. **Seitz**, Ein nutzlich Regiment wider die bosen Frantzosen mit etlichen clugen fragstücken beschriben durch Meister **Alexander Sytzen** zu Markbach. Pfortzheim 1509.
91. **Seweke**, Wratsch 1884 und Centralbl. f. Chir. 1884. S. 611.
92. **Siegel**, Berliner med. Gesellsch. 10. I. 1906; s. Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 110.
92a **Derselbe**, Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 28 29.
93. **Sigmund**, Wiener med. Wochenschr. 1851. I. S. 49. Deutsche Klinik. Berlin 1851. III.
94. **Sperino**, La syphilisation Turin. Paris 1853.
95. **Sperk**, Oeuvres compl. Paris 1896. T. II. pag. 614.
96. **Sowínski**, Przeglad lekarski 1904. Nr. 10.
97. **Stanziane**, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle 1902. fasc. 5.
98. **Summonte**, Geschichte des Königreichs Neapel. Siehe **Bertrand**, Abhandlg. von den venerischen Krankheiten. Nürnberg 1790.
99. **Thibierge**, Soc. méd. des hôpit. de Paris, 2. VI. 1905. La semaine méd. 1905. pag. 272.
100. **Thibierge et Ravaut**, Annal. de Dermat. 1905. H. 7.
101. **Turnbull**, Inquiry into the origin and antiquity of the lues venerea. London 1786. S. 10.
102. **Turner**, Syphilis, a practic. dissertat. on the vener. disease in two parts. London 1737. I. S. 5.
103. **Waller**, Prager Vierteljschr. 1851. S. 63.
104. **Wechselmann**, Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 219.
105. **Welz**, Die Einimpfung auf Tiere, nach eigenen Beobachtungen bearbeitet. Würzburg 1851.
105a. **Derselbe**, Rép. à deux lettres de M. le Dr. **Ricord** sur l'inoculat. de la Syph. aux animaux. Wurzbourg et Paris 1850.
106. **Widmann**, Tractatus de pustulis quae vulgato nomine dicuntur mal de Franzos. 1497.
107. **Zabolotny**, Arch. der biolog. Wissensch. St. Petersburg 1904. Bd. XI. S. 155.
108. **Zeissl**, Lehrbuch der Syphilis. Stuttgart 1888. V. Aufl. S. 333.
109. **Zeller v. Zellenberg**. Abhandlg. über die ersten Erscheinungen vener. Total-Krankheitsformen. Wien 1810.

Es taucht hier zunächst von selbst die Frage auf — gerade in Analogie zu der auch im Tierreich verbreiteten Tuberkulose — kommt Syphilis auch spontan bei Tieren vor? Es lässt sich hier nun zwar nicht mit einem einfachen „nein" antworten, wohl aber, dass noch niemals ein solcher Fall einwandsfrei konstatiert werden konnte. Allerdings finden sich eine Reihe angeblicher derartiger Vorkommnisse in der Literatur niedergelegt. Die ältesten Autoren vor allem waren des Glaubens, dass die Syphilis, deren Contagiosität ja bei ihrem ersten epidemieartigen Auftreten schon feststand (s. oben) von Tieren auf den Menschen und umgekehrt übertragbar sei, also auch jenen zukomme.

So finden wir schon bei Widmann (1497) (106) Syphilis der Schweine, bei Seitz (1509) (90) solche der Fische erwähnt. Auch Ulrich v. Hutten (45) schreibt 1519: „Repertus est enim in quibusdam aliis animantibus hic morbus." Fioravanti (1568) (26) glaubt Schweine mit Speck, einen Hund mit Hundefleisch, Adler mit Raubvogelfleisch syphilitisch gemacht zu haben und dementsprechend glaubt er die Verbreitung der Seuche bei den menschenfressenden Indianern ebenso erklären zu können. Nach Proksch' Zusammenstellung (81) schloss sich Summonte (98) dieser Theorie an und selbst ein Bacon von Verulam (7) war in gewisser Hinsicht desselben Glaubens.

Unter den ältesten Autoren finden sich auch solche, welche dem Glauben ihrer Zeit entsprechend, die Entstehung der Syphilis vom Coitus mit Tieren ableiten. So van Helmont (37), der einen solchen mit rotzkranken Pferden annimmt, Laurentius Roberg (54), der (1700) von einer Verbindung mit Affen spricht und Linder (59) (1708) der Ähnliches annimmt.

Noch eine Reihe anderer Tiere wurden für die Syphilisentstehung bei Menschen verantwortlich gemacht, ebenso Skorpionenbisse etc. Eine genaue Zusammenstellung über dies findet sich in dem Artikel Proksch' „Die venerischen Erkrankungen und deren Übertragbarkeit bei einigen warmblütigen Tieren" aus dem Jahre 1883.

Es wurde nun auch bei einer ganzen Reihe von Tieren, wie oben bemerkt, Spontansyphilis angenommen.

Lund (60) beschreibt einen Affen, dessen Penis zerstört war, dessen Haar zirkumskript fehlte und bei dem Karies der Knochen bestand. Eine grosse Literatur existiert über die Frage, ob Lues bei Hunden vorkommt. Ich führe nur nach Proksch Turner (102), Paw (76), Girdanne (32), Zeller, v. Zellenberg (109), Prengrüber (80), als Autoren an, welche an das Vorkommen der Syphilis bei Hunden glaubten. Musitanus (70) erzählt 1700 von einer Hure, deren Schosshund ihre Geschwüre geleckt und danach syphilitisch geworden sein soll. Auch bei Stieren und Kühen wurde Syphilis beschrieben; so soll eine Kuh durch Trinken aus einem zum Baden eines syphilitischen Kindes benutzten Eimer die Erkrankung akquiriert haben, wie noch 1867 im „Lancet" zu lesen stand.

Hoffmann (40) soll bei einem Metzger nach dem Schlachten einer an Franzosenkrankheit leidenden Kuh sich angesteckt haben. Eine syphilitische Katze will Malgaigne (61) und eventuell Girtanner (33) einen dementsprechenden Kater gesehen haben. Nach Lancereaux (52) sollen Vernois und Vivet eine Katze beobachtet haben, die nach Fressen einer mit syphilitischem Eiter getränkten Scharpie an Lues erkrankte.

Eine besondere Krankheit der Pferde und Esel, die sogenannte Beschälkrankheit auch mit vielen anderen Namen, so direkt von Rallardini 1849. Syphilis der Pferde genannt, ähnelt nun in der Tat in ihren Erscheinungen, Übertragungsmodus und Verlauf so sehr der menschlichen Syphilis, dass sie lange Zeit für mit dieser identisch gehalten wurde und so eine ganz andere Stellung als jene nur noch als historische Raritäten zu betrachtenden obigen Angaben verdient.

Lancereaux (52) und Proksch (81) geben die Literatur dieser Frage wieder. Ich gehe auf sie nicht ein, denn diese Erkrankung wird heute nicht für mit der menschlichen Syphilis identisch gehalten, trotzdem klinisch solche Ähnlichkeiten bestehen, dass selbst Fournier und Jullien keine durchgreifenden Unterschiede feststellen konnten.

Übertragungsversuche vom Pferd auf den Menschen mit dem erkrankten Gewebe selbst, wie mit dem Blut solcher Pferde verliefen negativ. Beim Schlachten sind etwa zufällige Übertragungen unbekannt. Auch ätiologisch sind die Erkrankungen wohl sicher verschieden. Doch ist es hier nun besonders interessant, dass auch für diese Pferdeerkrankung ein Trypanosoma neuerdings als Erreger angenommen wird. Vielleicht, dass hier in Zukunft eine nahe Verwandtschaft der Erreger der Syphilis und der Beschälkrankheit sich feststellen lassen wird. Es ist wohl erlaubt, dabei auf die menschliche und tierische Tuberkulose als Analoga hinzuweisen, nur dass hier die vielleicht ja auch für die Menschen- und Tier-Tuberkulose nicht völlig identischen Bazillen sich auf jeden Fall doch noch unendlich viel näher stehen, als es dort wohl mit den Erregern der Fall sein würde.

Gehen wir nun von diesen Spontanerkrankungen der Tiere, von denen sich keine als mit der menschlichen Syphilis identisch erkennen liess, zu der bis in die heutigen Tage viel diskutierten Frage der Übertragbarkeit der Lues auf experimentellem Wege über, so hat ja zwar das Jahr 1903 eine sichere Entscheidung in bejahendem Sinne gebracht, allein auch die Historie dieser Versuche ist lehrreich und interessant.

John Andrée (1) bemerkt schon im 18. Jahrhundert, dass Übertragungsversuche auf Hunde negativ ausgefallen seien. Am bekanntesten sind die auch noch dem 18. Jahrhundert angehörenden Versuche Hunters (44), sodann diejenigen Turnbulls (101) an Hunden, Katzen und Kaninchen, welche ebenfalls vollständig negativ verliefen.

Ebenso negativ fielen Versuche Velpeaus an Hunden, Hammeln, Kaninchen und diejenigen de Castelnaus (16) an Hunden aus. Ferner diejenigen Puches an vielen verschiedenen Tieren und solche Devasses (20) an Schweinen, Affen und einem Hunde und die von dem letztgenannten Autor zitierten Versuche Helvs und Tissiers.

Der erste, welcher positive Impfungen erzielt zu haben glaubte, war Auzias Turenne (5). Niemals wogte der Kampf heftiger in der Syphilisfrage als zu jenen Tagen um die Mitte des Jahrhunderts. Die monistische und dualistische Lehre, die Frage der Überimpfbarkeit

auf Tiere, die zu trauriger Verbreitung und Berühmtheit gelangte sogenannte Syphilisation (Auzias Turennes) wurde mit einer Erbitterung, wie selten Fragen der Medizin erörtert. Auch heute noch sind vor allem die früherem Gebrauche folgend in Briefform gefassten Veröffentlichungen Auzias Turennes und Ricords (86) höchst interessant zu lesen. Viel Geist ist hier unnützerweise verschwendet. Es erübrigt hier genauer darauf einzugehen, denn trotz aller Behauptungen ist unter den damaligen Tierversuchen keiner, welcher der scharfen Kritik vor allem Ricords standhalten konnte und noch weit weniger ein solcher, welcher der heutigen genügen könnte.

Auf dem richtigen Wege war Auzias Turenne allerdings, als er Affen zuerst als Versuchstiere wählte; aber nicht nur an ihnen, sondern auch bei Hunden, Katzen, Füchsen, Kaninchen, Ratten wollte er später die gleiche Erkrankung erzeugt haben. Zu seinen Jüngern zählte vor allem R. v. Welz (105), welcher von einer von Auzias Turenne „syphilitisch" gemachten Katze und einem Affen sich selbst einimpfte und Schankergeschwüre erzielt haben will. Ähnlich Diday (21), der eine junge Katze mit dem Schanker eines 19 jährigen Mannes, von dieser Katze zwei weitere und sich selbst am Präputium einimpfte. Es gab angeblich einen Schanker und von diesem impfte er wieder zwei Kaninchen und erzielte das gleiche.

Waller (103) berichtet sehr genau über ein weibliches Kaninchen, das er an der Vagina am 22. X. 1851 inokulierte und welches ein Geschwürchen bekam. Von diesem impfte er auf ein Männchen, welches ebenfalls ein Geschwür zeigte, und von diesem auf ein zweites mit demselben Erfolg ab. Sigmund (93) impfte alle möglichen Tiere. Er schreibt sehr zuversichtlich, dass die Übertragung der Syphilis auf Tiere eine Tatsache sei, bemerkt aber etwas vorsichtiger auch: „Wiefern aus solchen Impfungen auf Tiere sekundäre Formen entstehen, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten." Robert impfte Katzen und sich selbst mit angeblich positivem Erfolg.

Sigmund führt auch positiv ausgefallene Versuche von Prüner und Seccado (82) an. Andere, wie Sperino (94), Hagen und Boeck (12), zählten auf Grund eigener Experimente auch zu Auzias Turennes begeistertsten Anhängern.

Seine schärfsten Gegner, die seine Experimente und Schlussfolgerungen Schlag auf Schlag widerlegten, waren dagegen vor allem Ricord (86) und Cullerier (18). Mit besonderem Eifer traten sie gegen Auzias Turennes Übersetzung seiner Experimente in die Therapie, gegen die von ihm als „Syphilisation" bezeichnete Impfung am Menschen auf. Scharf schreibt von dieser Langlebert (51): „La Syphilisation est l'art de donner la vérole à ceux, qui ne l'ont pas, de la réveiller chez ceux qui l'ont eue sans en guérir ceux qui en sont atteints."

Es dauerte denn nicht lange bis auch diese „Heilmethode" wieder fiel; aber der Funke den Auzias Turennes (5) mit den Tierversuchen neu entzündet, glomm weiter und hier blieben die Ansichten einander scharf konträr. Turennes erste Versuche fielen in das Jahr 1844. Nach Bassereaus Trennung der beiden Schanker (1852) fielen jene oben erwähnten Experimente zum grossen Teil in sich selbst zusammen — handelte es sich in den positiv ausgefallenen, doch wohl stets um weiche Schanker — und es wurden jetzt auch die

Ansprüche, welche man an gelungene Tierversuche stellte, weit höher, es musste besonderes Gewicht auf die sekundären und eventuell tertiären Erscheinungen gelegt werden, ein Punkt, den man aber bis in die heutigen Tage von den Experimentatoren selbst nur zu oft nicht genügend beachtet findet.

Maunoury (62) führte zwar mit Schankerinokulationen eitrige Entzündungen herbei. Seine Versuche mit indurierten-, also syphilitischen Sehankern hatten aber keinerlei Erfolg. Ebenso erging es bei ihren Versuchen (9) Basset und Ricordi (98) (später).

Hertwig (38) impfte alle möglichen Produkte syphilitischer Geschwüre auf Pferde, Rinder, Ziegen, Schweine, Hunde, Kaninchen ohne jedes positive Resultat. Ebenso ging es Depaule (19) bei seinen Versuchen an jungen Kühen und im gleichen Jahre (1867) A. Fournier (27), der an Kaninchen und Kühen experimentierte.

Ricordi und Dell Acqua (88) stellten auf Anordnung der italienischen Regierung Versuche der Übertragung der Syphilis auf Tiere an, die ebenfalls zu keinem Resultat führten. Ebensolche negative Ergebnisse hatten A. C. J. Michaelis (67) von dem Proksch (81), sowie Horand und Peuch (42), von denen Lancereaux (52) und ferner Rosner, Rinecker und Ziegler, von denen J. Neumann (75a) dies berichten. Auch die Bemerkung Gailletons (30), der nach Inokulation von Sekret eines syphilitischen Schankers auf ein Kaninchen eine akneartige Eruption beobachtete, dürfte ruhig zu den quo ad luem völlig negativen Fällen zu rechnen sein.

Der erste, der nun wiederum Übertragungsversuche beschreibt, die er für durchaus gelungen hält, ist Legros (55).

Er benutzte, nachdem ihm Hunde und Ratten keine Ergebnisse geliefert hatten, das Schwein als Versuchstier und brachte diesen Lokalerkrankungen bei, die er für syphilitisch hält. Ein Tier soll zunächst einen harten Schanker, sodann Allgemeinerscheinungen aufgewiesen haben und unter Schwund der Kräfte gestorben sein. Lancereaux macht am 17. April 1878 die Sektion. Es finden sich stark geschwollene Lymphdrüsen, gummiknotenartige Tumoren in der Anusgegend, ein verkalkter Tumor in einem Nebenhoden und kleine gelbe Knoten und Narben in der Leber. Trotz aller Ähnlichkeit mit der menschlichen Syphilis schreibt Lancereaux doch fünf Jahre später: „... et cependant il ne prouve pas, d'une façon absolue que la syphilis puisse être transmise au cochon d'Inde."

Bradley (13) impfte Affen, Katzen, Schweine. Meistens zwar hatte er negative Resultate. Bei einem Schwein und einer Katze will er aber positive erzielt haben, bei letzterem während der Sektion Gummata in der Leber und Niere gesehen haben.

Nach Proksch (81) kam 1874 eine Turiner Impf-Kommission bei Versuchen an Tieren und von diesen zurück an Menschen zu positiven Resultaten, die aber Gamberini (31) noch im gleichen Jahre sehr abfällig beurteilte.

Mit dem Erscheinen der neuentdeckten „Syphiliserreger“ bekam natürlich auch die Inokulationsfrage neuen Anstoss, denn nur durch Tierexperimente konnte ja das Spezifische des Erregers sich mit Sicherheit beweisen lassen. Die vielen Autoren, welche so mit dem von ihnen gefundenen Virus Tierversuche anstellten, sind meist schon im ersten Kapitel genannt, ich führe sie darum nicht mehr alle hier an, sondern erwähne unter den Experimenten überhaupt nur einige wenige jener, bei denen auf diese Experimente besonderes Gewicht gelegt worden ist.

Hier ist zunächst Klebs (46) zu nennen. Er impfte mit seinen Bakterien einen Affen, konstatierte bei diesem Geschwüre im Mund und bei der Sektion käsige Einlagerungen zwischen Dura und Schädeldach, käsige und bindegewebige Infiltrationen der Lunge, der Pleuren und in den Nieren. Bei einer andern Affin konstatierte er bei der Sektion Veränderungen des Schädels, der Lungen und der Nieren, die er für unbedingt syphilitisch hält. Besonders bemerkenswert ist hier die Wahl des Affen als Versuchstier.

Pick wies demgegenüber 1884 auf dem internationalen Kongress in Kopenhagen darauf hin, dass die Versuche Klebs nicht als Übertragungen von Lues, sondern von Variola aufzufassen seien, da eine Epidemie damals in Prag bestand und auch die Familie des Wärters der Affen ergriffen hatte.

Horand et Peuch (42) impften 14 Hunde, Katzen und Maulesel mit syphilitischem Material ohne Erfolg.

Haensell (36) impfte Stücke eines Gummiknotens Kaninchen ins Auge; eines davon bekam Knötchen, die Haensell nach den mikroskopischen Untersuchungen als Gummiknoten vom Ciliarkörper ausgehend auffasste. Bei der Sektion fanden sich Knoten in der Lunge aus Rundzellen, epitheloiden Zellen und Riesenzellen bestehend. Ähnliche durchaus Tuberkeln gleichende Knoten fanden sich bei andern Impfungen in der Iris und Ciliarkörper, sowie in der Leber.

Rehatel et Blanc (85) und Zeissl (108) hatten 1882 bei Impfungen mit Blut von Syphilitischen und bei sonstigen Tierversuchen nur negative Ergebnisse. Ebenso Krishaber, Fournier et Barthélémy (50) bei Versuchen an Affen; Köbners (48) und ferner Michots Experimente aus dem gleichen Jahre blieben ebenfalls resultatlos. Im nächsten Jahre blieben die Versuche Neumanns (75) an Affen, Pferd, Hase, Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen, weissen Ratten und Marder ebenso erfolglos wie diejenigen von Bayer (10) an Schweinen, Hasen, Kaninchen und weissen Mäusen. Auch Letnick (57) hatte keine positiven Resultate und Horand und Cornevin (41) schlossen aus ihren Versuchen am Schwein, dass dies Tier für Lues refraktär und das noch kein empfängliches Tier bekannt sei. Petrones (77) Versuche

an Kühen (1884) hatten keine Resultate, während Morisani (68) (1884) an sechs Kaninchen eine syphilitische Erkrankung der Leber und der Lymphdrüsen, fungöse Ostitis, Osteomyelitis und Periostitis erzeugt haben will. Sewekes (91) Versuche an Schweinen blieben negativ. Cognard (17) impfte einen Affen von einer plaque muqueuse, er erzielte eine Induration, die er für eine syphilitische hielt und Plantarulzerationen, die er der Psoriasis plantaris gleichsetzte. Dron, Horand und Rollet waren Diday, der den Affen als syphilitisch infiziert erklärte, gegenüber skeptisch. Erst wenn plaques muqueuses aufträten, wollte Dron an einen positiven Impferfolg glauben.

Von 1886 an datieren die ausgedehnten Versuche Sperks (95) an 57 Tieren, darunter allein 46 Affen. In einem Falle liess sich bei einem Makaken 21 Tage nach der Inokulation eine, an einen Primäraffekt erinnernde Läsion feststellen, die sich auf zwei andere Makaken überimpfen liess, aber keine weiteren Folgen hatte, also nichts für Lues bewies. Alle anderen Experimente blieben erfolglos.

Auch Mossés (69) (1877) Versuche blieben völlig resultatlos.

Teto konnte in Buenos-Ayres Affen, trotz des günstigen Klimas nicht infizieren und hält daher Klebs und Martineau und Harmonics Erfolge (s. unten) für Mischinfektionen oder Verwechslung mit Tuberkulose.

Dass Disse und Taguchi, v. Niessen u. a. mit ihren Bazillen positive Tierexperimente erzielt zu haben angeben, ist schon im vorigen Teile erwähnt.

Barbianis (8) Versuche (1898) an Hämmeln, Marzyk Ravenels (84) (1900) an Stieren, sowie diejenigen Levis ergaben keinerlei positive Resultate.

Eines der beliebtesten Versuchstiere, das Schwein, ist schon bei einer Reihe von Autoren erwähnt, welche keine Versuchsergebnisse erzielten. Es sollen nun noch eine Reihe von Arbeiten zusammengestellt werden, welche das Schwein zum Versuchsobjekt nahmen und welche zum Teil wenigstens zu positiven Ergebnissen gelangt zu sein glauben. Die älteste derartige Arbeit datiert schon bis zum Jahre 1882 zurück, es ist dies diejenige von Martineau und Harmonic (64).

Sie injizierten den von ihnen gefundenen, in Bouillon gezüchteten Bacillus Schweinen in die Penisgegend. Nach einem Monat soll ein papulo-squamöses Syphilid am Bauch erschienen sein. Auch impften sie Schweine direkt mit Schankern in die Penisgegend. Nach 14 Tagen sollen Papeln am Abdomen aufgetreten sein, die nach zwei Monaten ganz abgeheilt waren.

Martineau und Harmonic schliessen aus ihren Versuchen, dass man zwar Syphilis auf Tiere übertragen kann, dass sie aber bei diesen schneller und anders als beim Menschen ausbricht. Die meisten Tiere sollen refraktär sein, andere geeignetere, wie das Schwein, zwar

nicht, aber doch immerhin sehr resistent. Eine Weiterimpfung vom Schwein auf ein anderes Schwein oder einen Affen gelang nicht. Im nächsten Jahre gibt Martineau an, dass er und sein Mitarbeiter bessere Erfolge beim Affen erzielt haben.

So beschreiben sie eine Meerkatze, die mit Schankerserum geimpft nach 28 Tagen an zwei Impfstellen Schanker aufwiesen; diese vernarbten in 27 Tagen. Es kommt zu multiplen Drüsenschwellungen, nach 55 Tagen zu einem papulo-erosiven Syphilid. Nach 10 Monaten sollen syphilitische Ulcera am Gaumenbogen, später papulo-hypertrophische Syphilide am Skrotum und papulo-erosive am Gaumen aufgetreten sein.

Aus dem Jahre 1899 stammt die Arbeit Adrians (2), welcher zwei Kaninchen und zwei Schweinen den Saft zerfallener Sklerosen in die Bauchhaut impfte, ferner das Blut sekundär Syphilitischer zwei Kaninchen und zwei Hunden beibrachte.

Veränderungen traten nur bei den erstgenannten zwei Schweinen ein. Sie wiesen nach acht Wochen Papeln auf, die sich aus Maculae entwickelten und schubweise auftraten. Die Papeln wurden exzidiert und werden histologisch genauestens beschrieben. Es handelt sich um entzündliche Infiltrationen besonders in den Lymphscheiden. Die Follikel waren weniger entzündet, die Schweissdrüsen fast ganz frei. Zellanhäufungen fanden sich in den Faserbündelinterstitien der Kutis und Subkutis. Endarteriitis, Bazillen oder Kokken fanden sich nicht. Die Veränderungen klangen bald ab, Lymphdrüsenschwellung trat nicht ein, eine Einwirkung auf die Nachkommenschaft war nicht festzustellen, das Sektionsergebnis war negativ.

Adrian zieht daher aus seinen Versuchen keinen sicheren Schluss.

Brieger und Uhlenhuth (14) brachten zwei Ziegen innerhalb vier Monate sechs harte Schanker unter die Haut, aber ohne Erfolg. Auch bei Hühnern, Meerschweinchen, Salamandern und Fröschen verliefen Versuche mit Sklerosenimplantationen und Blutinfektionen völlig resultatlos.

In den nächsten Jahren stellten Hügel und Holzhauser (43) ähnliche Versuche an.

Sie injizieren das Blut von sekundär Luetischen vier Schweinen. Nach etwa 17 Tagen finden sich indolente Drüsen, später Hauteffloreszenzen, die nach 6 Wochen ganz wie ein grosses makulo-papulöses Syphilid aussehen, wie auch Wolf bestätigt. Es heilt diese Affektion in 8 Tagen aus. Eine exzidierte Effloreszenz wird histologisch beschrieben. Es findet sich eine chronische Entzündung um die Haarfollikel, in den Lymphbahnen und um die Gefässe.

Die Autoren glauben, dass „das Syphilisgift auf Warmblüter und zwar speziell zunächst auf das Schwein übertragbar ist.“

Goljachowski (34) (1901) konnte nach intraperitonealen und subkutanen Impfungen vom Sekret einer syphilitischen Papel auf Schweine nur Vergrösserung der Lymphdrüsen, Milz und Leber ohne alle sonstigen Störungen des Gesamtbefindens der Tiere feststellen.

Stanziane (97) (1902) kam bei seinen Versuchen (subkutane Injektion einer syphilitischen Papel bei einem 4monatlichen Schwein) zu keinem sicheren Resultat; es entstand nur nach 25 Tagen ein Knötchen, das

sich mikroskopisch als „Granulom" mit zahlreichen Riesenzellen und beginnend nekrotischen Herden erwies.

Im gleichen Jahre berichtet Neisser (71) über 18 Versuche am Schwein. Teils wurde Blut nicht behandelter Syphilitiker des sekundären Stadiums injiziert, teils mit infektiösem Material geimpft. Ein Teil der Tiere wurde mit Serum gesunder Menschen oder auch mit solchem von Syphilitikern vorbehandelt. · Nur in einem einzigen Falle konnte ein papulöses Exanthem und circinöse Effloreszenzen verzeichnet werden den eben erwähnten von Adrian und Hügel und Holzhauer beschriebenen vergleichbar. Die einzelnen Papeln und das Fortschreiten derselben erinnern an ein Syphilid. Die Tierärzte kennen den Ausschlag sonst auch nicht und eine andere Ursache für denselben ist kaum erfindlich, insbesondere ist eine Dermatomykose — da keine Pilze gefunden wurden — ausgeschlossen. Histologisch fand sich nur eine Entzündung, jede spezifische Veränderung fehlte. Überimpfungen auf weitere Tiere blieben resultatlos. Alle 17 andere Tiere blieben ohne Einwirkung. Neisser kann nach alledem auch jenes eine Exanthem nicht als sicher syphilitisch ansehen. Er erinnert daran, dass er schon 1893 Ziegen mit dem Blut syphiliskranker Menschen vorbehandelt und dann zu infizieren gesucht habe, aber stets mit negativem Resultat.

Auch Sowínskis (96) spätere (1904) Übertragungsversuche auf Ferkel hatten keine Erfolge.

Es sei noch erwähnt, dass Nagelschmied (1903) über negative Infektionsversuche an mit Menschenserum immunisierten Tieren sowie bei gleichzeitiger Injektion des Serums und des Impfstoffes berichtet.

Ferner mögen hier Antonellis (3) vergebliche Experimente am Hunde Erwähnung finden.

So war denn bis zum Jahre 1903 kein völlig einwandsfreier Fall von Übertragung der Lues auf das Tier zu verzeichnen. Die Übersicht zeigt, dass bei weitem der grösste Teil der Versuche und vor allem solche, die von kritisch Beanlagten unternommen wurden, völlig resultatlos verlaufen waren. Von den Fällen aber, in denen ein positives Resultat zu verzeichnen war, handelte es sich in einem grossen Teil der Fälle sicherlich nicht um Syphilis. Die ältesten Versuche machten den Unterschied zwischen Ulcus durum und Ulcus molle nicht scharf genug, wie ja auch meist sekundäre Erscheinungen nicht auftraten. In einem anderen Teil der Fälle handelt es sich wohl sicher um das Bild der Lues vortäuschende septische Erkrankungen mehr chronischen Charakters so wohl vor allem auch in den Fällen, in denen rein gezüchtete Bakterien usw. injiziert wurden. In einem Teil der Fälle mag aber auch Verwechselung mit Tuberkulose vorgelegen haben. Einige Beschreibungen fordern geradezu zu dieser Annahme trotz gegenteiliger Versicherung

heraus. Wie schwer ist es doch auch beim Menschen oft anatomisch eine Unterscheidung hier mit Sicherheit zu machen. Versuche vor der Entdeckung des Tuberkelbazillus sind hier also nicht beweisend und auch nachher ist die Suche nach diesem in Fällen, wo er hätte in Betracht kommen können, meist deshalb unterblieben, weil die Experimentatoren von vorneherein überzeugt waren, dass Tuberkulose ausgeschlossen sei. Stricker, Köbner, v. Baumgarten rechnen so die Experimente Haenssells, Neumann, die von Legros, Martineau und Bradley zu denjenigen, in welchen Tuberkulose Syphilis vorgetäuscht habe. Bei den Geschwüren und Exanthemen ist es nur ausserordentlich schwer zu beurteilen, ob es sich sicherlich um Syphilis gehandelt habe. Auch die Histologie lässt bei der Beurteilung im Stich, da sich wohl histologisch nur mit allergrösster Schwierigkeit mit Bestimmtheit aussagen lässt, dass ein syphilitischer Prozess vorliegt. Sind doch die Bilder hier wie in der „pathologischen Anatomie der Syphilis" noch genauer auszuführen sein wird, zu wenig charakteristisch. Auch für einen Gummiknoten mag manches gehalten worden sein, was in der Tat nur das Endprodukt eines entzündlichen Prozesses darstellte oder auch der Tuberkulose angehörte. Musste also der sichere Nachweis eines pathogenen Virus am nicht sicher bewiesenen Tierversuch scheitern, so fand dieser wieder in seiner sicheren Erkennung seine Grenze an der geringen anatomischen Spezifizität des syphilitischen Prozesses.

Nur 2 Tierarten waren es, in denen die Frage 1903 noch ungelöst schien und welche vielleicht noch Hoffnung auf die Zukunft offen liessen, das Schwein und der Affe. Gerade bei letzterem bestand eine Schwierigkeit in dem so häufigen spontanen Erkranken an Tuberkulose. Bisher war nun auch andererseits stets der eine Einwand möglich, es habe sich in den betreffenden Experimenten zwar um Syphilis der Tiere gehandelt, diese verlaufe aber anders als beim Menschen.

Die ganze Frage ward nun mit einem Male geklärt durch die völlig einwandsfreie Übertragung von in ihrem Verlauf der Syphilis des Menschen durchaus entsprechender Syphilis auf Affen durch Metschnikoff und Roux (66 ff.) (1903). Der neue Gedanke, der zum Gelingen führte, war der, an Stelle der bisher benutzten niederen Affen die dem Menschen am nächsten stehenden höheren Affen zu verwenden.

Zuvor muss ich hier noch die Versuche Ch. Nicolles anführen. Sie betrafen 3 „bonnet chinois". Am liebsten impft er ganz oberflächlich, um so der Infektionsart des Menschen am nächsten zu kommen. Bei allen 3 Affen rief die Einimpfung von syphilitischen Schankern bzw. Lymphdrüsen lokale papulös-squamöse Eruption hervor, im zweiten Experiment auch eine subkutane Verhärtung mit Lymphdrüsenschwellung. Sekundäre Symptome konnten nie festgestellt werden; in einem Fall

trat eine Alopezie ein. Jene ersten Veränderungen sind insofern etwas Besonderes als sie erst nach einer Inkubation von 15—19 Tagen auftraten, nachdem längst jede traumatische Spur verwischt war. 4 Affen mit Molluscum contagiosum geimpft, zeigten diese Erscheinungen nicht. Nicolle schloss, dass diese Affenart offenbar nicht ganz refraktär gegenüber Syphilis ist. Vielleicht ist Virus, welcher erst durch anthropoide Affen geschickt ist, wirksamer.

Diese Experimente datieren in die Jahre 1900—1902 zurück, wurden aber erst 1903 veröffentlicht (Ann. de l'Institute Pasteur 1903, Okt., pag. 636), nachdem Metschnikoff et Roux sie im Zusammenhang mit ihren Experimenten erwähnt hatten.

Auch Maurice Nicolle hatte im Institut Pasteur schon 1893 an Makaken experimentiert und charakteristische Papeln beobachtet, aber sekundäre Erscheinungen fehlten; ebenso in den neuen Versuchen Harmonics (1903), in denen eine japanische Makakenart indurierte Ulcera aufwies, die aber bald heilten.

Metschnikoff und Roux impften mehrere Exemplare von Macacus sinicus und fanden wie Nicolle Papeln an der Eingangsstelle, aber diese heilten ebenfalls bald; sekundäre Erscheinungen traten nicht ein; von 5 Affen blieben 3 überhaupt gesund. Ein Cynocephalus mormon zeigte sich refraktär. Somit gingen die französischen Forscher zu den anthropoiden Affen über, die ja auch modernen hämolytischen Arbeiten zufolge dem Menschen am nächsten stehen. Es wurden Schimpansen verwandt; dem ersten wurde in der Klitoris Schankersekret eingeimpft. Zur gleichen Zeit wurde ihm an anderer Stelle Flüssigkeit einer Plaque muqueuse eingebracht. Da diese syphilitischen Substanzen von älteren schon behandelten Syphilitikern stammten, wurde der Affin 5 Tage später Sekret eines ganz frischen Schankers wiederum an der Klitoris beigebracht. Erst nach 26 Tagen trat an der Stelle der ersten Inokulation eine Blase auf, die mit hartem Grund ulzerierte. Bald trat Lymphdrüsenschwellung ein, die nicht schmerzhaft war. Der syphilitische Charakter dieser Affektion wurde in der Académie de médicine von namhaften Fachgelehrten so Fournier, du Castel, Hallopeau, Marc Sée anerkannt. Nach weiteren 30 Tagen traten an anderen Stellen squamöse Papeln auf; sie waren ganz die gleichen wie die anologen menschlichen Bildungen. Allmählich heilten jene Eruptionen ab. Die Milz fühlte sich vergrössert an, die auch ferner gelegenen Lymphdrüsen schwollen an, der Mund wies Ulzerationen auf, die aber nicht sicher auf Syphilis zu beziehen waren. Sodann bot der Affe Allgemeinsymptome und starb 79 Tage nach dem Erscheinen des Schankers. Bei der Sektion fanden sich in der Tat die Lymphdrüsen und die Milz stark vergrössert. Das Tier war an allge-

meiner Pneumokokkensepsis gestorben, deren Eingangspforte wohl in den Ulzerationen des Mundes gelegen war. Metschnikoff und Roux (66a) schliessen aus diesem Experiment, dass der Schimpanse weit empfänglicher für Syphilis ist als die niederen Affen, sowie dass auch ein alter Schanker noch den Schimpansen infizieren kann und ferner dass schon nach wenigen Tagen die Bildung des Primäraffektes Immunität gegen die Bildung eines weiteren solchen verleiht, da nur die erste Impfstelle ein Resultat ergeben hatte. Ein weiterer Affe wurde mit Sekret des Schankers des ersten Affen — 45 Tage nach dessen Erscheinen — geimpft, sowie ferner mit einer Papel desselben. Nach 35 Tagen trat an der einen Impfstelle eine Erosion, eine zweite an der anderen Stelle bald darauf ein. Die Lymphdrüsen schwollen. Der eine Affekt ging nach einem Monat zurück, der zweite blieb bis zum Tode des Tieres bestehen. Dieser trat nach schweren Allgemeinerscheinungen nach 45 Tagen (nach den ersten syphilitischen Zeichen) ein. Bei der Autopsie fand sich im Blute ein Kokkobacillus, der dem Influenzabacillus nahe stand. Impfungen mit Sekret dieser zwei Affen auf Macacus sinicus und einen Mardrilla blieben ergebnislos. Vielleicht hatte die Passage durch den Schimpansen die Virulenz herabgesetzt. Es wird auf die grosse Analogie dieser Symptome mit denen der menschlichen Syphilis hingewiesen.

Schon kurz darauf konnte auch Lassar (53) bei einem Schimpansen Primäraffekte und ein papulöses Syphilid erzeugen und somit jene Ergebnisse bestätigen. Bei Überimpfung auf einen zweiten Schimpansen traten auch Primär- und Sekundärerscheinungen auf. Impfungen eines Orang-Utang ergab kein Resultat. Der Primäraffekt des Schimpansen zeigte histologisch Endo- und Periarteritis mit Verdickung und Infiltation der Adventitia.

Harmonic (Rev. d'Androl. et de Gynaec. 1903, pag. 326) hatte bei einem Macacus cynomolgus einen positiven Impferfolg.

Neisser und Veiel (73) behandelten Affen und Schweine mit antikomplementhaltigem Serum und impften sie sodann mit syphilitischem Material. Es stützen sich diese Versuche auf die Erfahrungen Wassermanns, dass Meerschweinchen nach Serumbehandlung mit Typhusbazillen geimpft, einer Allgemeininfektion zum Opfer fielen, während mit normalem Serum vorbehandelte Tiere dem Virus widerstanden, Erfolge hatten diese Versuche nicht.

Metschnikoff und Roux (66a) machen darauf aufmerksam, dass dieser Misserfolg wahrscheinlich war, da entgegen den septikämischen Erkrankungen die Syphilis erst wochenlang nach der Impfung sich entwickelt.

Friedenthal (29) berichtet, dass er auch einen Gibbon und einen Schimpansen mit Erfolg geimpft; doch starben die Tiere schon 25 Tage nach der Impfung.

Im Januar 1904 veröffentlichen Metschnikoff und Roux die Fortsetzung ihrer Versuche. Von neun Makaken zeigten nach Impfung mit syphilitischem Material nur vier und auch nur vorübergehend primäre Erscheinungen, keine sekundäre. Ebenso zwei Exemplare von Macacus cynomolgus. Ein weiterer Macacus cynomolgus, vier Exemplare von Macacus sinicus und ein Macacus nemestrinus blieben überhaupt völlig refraktär. Ein Teil von ihnen war mit Blut von Syphilitikern geimpft worden. Da also die Makaken in diesen 12 Experimenten nur zum Teil geringe syphilitische Affektionen zeigten, wurde daran gedacht, dass sich das Virus bei dieser Passage vielleicht abschwäche. Um dies zu ergründen wurde Sekret des Primäraffektes eines dieser Makaken einem Chimpansen eingeimpft. Es traten an der Impfstelle nach 15 Tagen rote Flecke auf, die aber nach zehn Tagen schon völlig abgeheilt waren. Dies Tier wurde mit Sekret eines menschlichen harten Schankers geimpft. Es folgte keine neue lokale syphilitische Veränderung, wohl aber später allgemeine Lymphdrüsenschwellung die auf den Schanker, d. h. die erste Inokulation zu beziehen ist. Es ist also zu schliessen, dass der Schimpanse immunisiert war, d. h. bei der ersten Inokulation syphilitisch geworden war und dass diese erste Infektion aber sehr schwach gewesen war infolge der Abschwächung des Virus bei der Passage durch den Macacus. Dass das zur zweiten Infektion verwandte Schankersekret nicht etwa uninfektiös war, ergaben Kontrollversuche. Vielleich führen noch niederere Affen zu noch stärkerer Herabsetzung der Stärke des Virus.

Salmon (89, 89a und 89b) erreicht bei Impfungen von Gummimaterial auf Makaken kein positives Resultat auch keinen Schutz gegen spätere Syphilisimpfungen. Dagegen gelang es ihm später unter Impfungen syphilitischen Materiales auf Korneen einmal eine typische Sklerose der Kornea nach 40 Tagen zu erzielen, die sich mikroskopisch wie die entsprechenden der Haut verhielt. Auch Konjunktivalimpfung gelang.

Aus den Jahren 1904, 1905 mit 1906 stammen eine fortlaufende Reihe bedeutender Untersuchungen von Neisser (71a), deren letzter und wichtigster Teil die bisherigen Ergebnisse seiner Forschungen in Batavia betrifft. Neisser schliesst sich zunächst den Schlussfolgerungen Metschnikoffs und Rouxs nicht in allen Punkten an. Er erkennt die von ihnen an Makaken erzeugten angeblichen Primäraffekte, die sie für abgeschwächte Lues halten, nicht mit Sicherheit als typische Syphilis. Sodann berichtet Neisser über eigene Versuche an Affen.

Macacus rhesus ward in sieben Exemplaren mit menschlicher Syphilis, zweimal mit solcher vom Schimpanse geimpft, stets mit negativem Erfolg. Macacus sinicus ward in vier Exemplaren geimpft; es traten vor allem bei zwei Tieren Infiltrate ein, das späte Auftreten an den Impfstellen war zwar verdächtig, aber nicht beweisend für echte Syphilis. Aus einer Impfung eines Schimpansen zieht Neisser folgende Schlüsse: Selbst beträchtliche Mengen Serum eines rezent Syphilitischen waren für das Tier unschädlich. Trotz dieser Serumbehandlung erkrankte das Tier bei Impfung mit syphilitischen Gewebeteilen an einem Primäraffekt, der dem Urteil Neissers wie einer Reihe seiner Fachgenossen nach einem solchen des Menschen durchaus entsprach. Auch Inguinaldrüsenschwellung trat ein. Impfungen durch Einbringen syphilitischer Gewebeteile in eine subkutane Tasche verliefen resultatlos. Wiederimpfungen nach Entstehen des Primäraffektes blieben resultatlos, so dass auch dies auf Syphilis hinwies. Dies positive Impfresultat wurde nun erzielt bei einem Affen, der ja zuerst mit Syphilisserum behandelt worden war (s. oben), daraus ergibt sich, dass diese Injektion ohne immunisierenden Effekt gewesen ist. Dies spricht gegen eine passive Immunisierung und zwingt das Collessche Gesetz durch Infektion zu erklären, nicht auf Immunisierung der Mutter zu beziehen, „denn nun fehlt jede Unterlage für die Hypothese einer passiven wie aktiven Immunisierung auf dem Wege eines chemischen Stoffaustausches zwischen Mutter und Kind."

Von den weiteren Impfversuchen ist zunächst einer zu nennen, bei dem durch Berkefeldfilter filtrierte breite Kondylome keinen Effekt zu haben schienen — der Syphilis-Parasit scheint also nicht „filtrierbar" zu sein. Doch war die Versuchsdauer in diesem Falle kurz. Was die Filtrierbarkeit der hypothetischen Parasiten betrifft, so hatten Klingmüller und Baermann (47) durch Versuche an sich selbst schon vorher festgestellt, dass das Syphilisserum zu den nicht filtrierbaren Infektionsstoffen gehört. Auch Metchnikoff und Roux gelangten bei Impfungen an Affen mit filtriertem Virus zu diesem Schlusse. Subkutane Impfungen Neissers hatte keinen Erfolg.

Der Versuch Neissers zuzusehen, ob etwa das Syphilisvirus durch ein syphilisimmunes Tier modifiziert werde — er impfte einen Rhesusaffen mit Primäraffektmaterial subkutan und dann mit den Drüsen dieses Tieres einen Schimpansen — blieb ergebnislos. Bei einem anderen Schimpansen blieb subkutane Injizierung eines direkt einem Kranken entnommenen Blutes ebenfalls ohne Folgen; ob dies für geringe oder fehlende Infektiosität des Gesamtblutes spricht oder für Abschwächung oder Abtöten des Giftes beim Einbringen in das subkutane Gewebe ist noch unentschieden. Es folgen vier Versuche am Orang-Utang. In

einem Falle trat eine Erkrankung ein, die man mit grösster Wahrscheinlichkeit für Syphilis halten konnte, in den anderen Fällen nichts dergleichen. Ein Gibbon wies nach der Impfung keine Zeichen von absolut sicherer Lues auf, es traten aber Prozesse auf, deren syphilitische Natur Neisser aus mancherlei Gründen annimmt. Unterstützt wurde diese Auffassung durch das Fehlschlagen einer Reinokulation. Der modifizierte Verlauf der Lues bei diesem Affen wäre der geringeren Verwandtschaft dieser Affengattung zum Menschen — dem biologischen Verhalten des Blutes nach — analog. Neisser schliesst seinen Artikel aus dem September 1904 mit einem Ausblick in die zahlreichen Fragen von erheblichster Wichtigkeit in Serumtherapie, Diagnose und theoretischer Syphidologie, die auf dem Wege des Experiments jetzt der Lösung entgegengeführt werden können. Diese Aufgabe hat er selbst schon begonnen durch seine opferfreudige Forscherreise nach Batavia, von deren Ergebnissen noch die Rede sein wird.

Wichtig sind nun auch die histologischen Studien, welche Becker und Mayer (11) am Affenmaterial Lassars, Arnal und Salmon (4) an demjenigen Metschnikoffs und Rouxs vornahmen. Die letztgenannten Autoren fanden Ansammlungen mononukleärer Leukozyten, meist Plasmazellen und charakteristische Periarteritis, also Veränderungen, die denen der menschlichen Syphilis sehr gleichen. Ähnliches sahen auch die erstgenannten Autoren.

Metschnikoff und Roux (66a) fügten November 1904 ihren zwei grundlegenden Studien auf dem Gebiete der Übertragbarkeit der Syphilis auf Affen eine dritte wichtige Mitteilung hinzu. Zunächst berichteten sie noch einmal über die Primäraffekte und sekundären Erscheinungen. die sie bei allen zehn geimpften Schimpansen beobachtet.

Im zweiten Teil ihres Artikels bemerken Metschnikoff und Roux, dass sie im Sekret der Primäraffekte vergeblich nach Mikroben gesucht haben. Sie glauben, dass sie auch noch so kleine Spirillen wohl an ihrer Beweglichkeit hätten erkennen müssen, dass es sich also offenbar um einen unbeweglichen Erreger der Syphilis handele. Sie impften nun mit filtriertem Virus unter Anstellung von Kontrollimpfungen und kamen zu denselben Resultaten wie Klingmüller und Baermann (s. oben).

Erhitzen des Virus auf 51° während einer Stunde gestaltet dies unwirksam, Zusatz von Glyzerin beeinflusst seine Virulenz dagegen nicht. Beide Bedingungen aber verleihen bei Impfungen keine Immunität gegen Syphilisimpfung. Nach Metschnikoff und Roux schwächt sich das Virus nach Passage durch Macacus sinicus bedeutend ab.

Die französischen Forscher schlossen Versuche an niederen Affen an. Es wurden 20 solche geimpft, und zehnmal Schanker, aber mit

schneller Heilungstendenz erzielt. Sichere sekundäre Erscheinungen traten nicht auf. Von 15 geimpften Exemplaren von Macacus cynomolgus wiesen zehn einen Primäraffekt auf; andere Affenarten zeigten sich völlig immun gegen Syphilis. Die Autoren geben zum Schluss Ausblicke in die Zukunft der antisyphilitischen Sera.

Salmon (89) impfte einen Macacus cynomolgus und einen Macacus sinicus mit Teilen eines Gummiknotens ohne Resultat. Nach Impfungen von Produkten sekundärer Periode in die Conjunctiva palpebralis traten Schanker daselbst auf. Salmon schliesst hieraus, dass syphilitische Gummiknoten nicht infektiös sind, da ja nach einer zweiten Impfung noch Syphilis eintrat. Franceschni (28) wandte dagegen ein, dass Käse eines Gummiknoten wenig geeignet ist, die Frage der Ansteckungsfähigkeit tertiärer Produkte zu erweisen, und dass Salmon die von ihm später an denselben Tieren erzielten indurierten Schanker nicht genügend beschreibt.

Zabolotny (107) beschreibt niedere Affen, welche nach Impfung mit syphilitischem Materiale Primäraffekte und sekundäre Erscheinungen in Form von Roseola und Papeln aufwiesen. Er stellte dies durch vier Passagen hindurch fest.

Im Januar 1905 berichtete Queyrat (83) über ein Syphilom, das er bei einem Macacus sinicus erzeugt und das ihm mit Erfolg auf einen Orang-Utan überzuimpfen gelang. Letzterer ward zehn Tage nach dieser Inokulation auch mit menschlicher Syphilis geimpft und auch hier entwickelte sich ein Primäraffekt.

Finger und Landsteiner (25) berichten über eine Reihe wichtiger Versuche. Sie hatten auch an niederen Affen (Cynocephalus hamadryas und mehrere Makakenarten) bei tiefen Skarifikationen und Impfung in Taschen bei Syphilisübertragungen fast konstante Erfolge. Die Augenlider und Brauen sind der geeignetste Impfort. Von 24 mit Menschensyphilis geimpften Affen wurden 21, von 22 mit Affenvirus geimpften Affen wurden 21 infiziert. Die ersten Erscheinungen traten erst nach 22 (im Mittel) Tagen auf. „Regionäre Sekundärerscheinungen" stellten sich ein, allgemeine hämatogen entstandene aber nicht. Die erzielten Affektionen glichen auch histologisch syphilitischen. Cypocephalus hamadryas wurde in sechs Generationen mit Syphilis geimpft ohne deutliche Virusabschwächung. Sichere Schlüsse aus Impfungen von Tier zu Tier auf eine Abschwächung des Virus — Metschnikoff und Roux — können Finger und Landsteiner nicht ziehen. Vielleicht verhalten sich hier sehr lange Impfreihen günstiger. Sehr wichtig ist, dass es gelang, bei einem Tiere eine Infektion mit einem noch nicht perforierten Gummiknoten des subkutanen Gewebes zu erzielen. Hierdurch ist zum erstenmal in Übereinstimmung mit den klinischen

Erfahrungen, aber im Gegensatz zu allen früheren Versuchen bewiesen, dass auch die tertiären Syphilisprodukte das Syphilisvirus enthalten. Eine antiparasitäre Wirkung des Serums von Syphilitikern liess sich nicht feststellen; therapeutische Versuche mit Serum von Affen, die die Impfsyphilis überstanden hatten, blieben ohne Erfolg.

Kraus (49) erregte bei sechs Makaken und einem Pavian am oberen Augenlid Primäraffekte. Die lange Inkubationsdauer der Erkrankung, die Übertragbarkeit auf weitere Affen und Immunität gegen spätere Impfungen bewiesen die luetische Natur des Affektes. Sekundärsymptome oder Veränderungen innerer Organe traten nicht ein.

Im Juni 1905 erschien ein Artikel von Neisser — selbst damals schon in Batavia — und Baermann (74), welcher Versuche, die noch in Breslau angestellt waren, behandelt. Diese galten 53 niederen Affen. Zunächst wurden Impfungen mit Menschensyphilis vorgenommen an 3 Exemplaren von Macacus, 2 von Cynocephalus und 2 von Cercopithecusarten. Das Resultat war bis auf 2 Macacus rhesus stets positiv. Die Infiltration trat zwischen dem 20. und 35. Tage auf. Allgemeinerscheinungen folgten nie. Impfungen mit primären Lymphdrüsen ergaben typische Primäraffekte, subkutate Inokulationen an 5 Macacus rhesus verliefen negativ. Subkutane und intraperitoneale Injektionen von undefibriniertem Blut, von Serum, ergaben ebenfalls kein Resultat. Ferner wurden eine grosse Reihe von Impfungen von Tier zu Tier teils von niederen Affen auf Schimpansen, teils wieder auf niedere vorgenommen. Meist fielen sie positiv aus. Eine Abschwächung des Virus durch Tierpassage liess sich nicht feststellen. Ein sicherer Unterschied gegen mit menschlicher Syphilis erzeugte Primäraffekte lag nicht vor. Histologisch wiesen die Primäraffekte perivaskuläre Infitrate, aber keinen charakteristischen Befund auf. Die Primäraffekte gleichen denen des Menschen sehr, wenn auch die Induration nicht stets so ausgesprochen ist. Auch hatte Quecksilber in zwei Fällen günstige Wirkung.

Bei Schimpansen (besonders Metschnikoff und Roux) und Orang-Utans (Neisser) sind sekundäre Erscheinungen beobachtet worden. Bei den niederen Affen will Zabolotny in einem Falle auch solche gesehen haben (s. oben), sonst sind solche bei ihnen nie beobachtet worden. Cerecopithecus und Cynocephalusarten scheinen empfänglicher als Makaken, unter diesen wieder die kleinen Rhesusarten am wenigsten.

Also, allgemein gesprochen, die im System höherstehenden Affen sind am empfänglichsten.

Ebenfalls im Juni 1905 kommt Metschnikoff (65) auf die Fortsetzung seiner Versuche an Affen zurück und fasste dieselben nochmals in toto zusammen. Bei 14 Schimpansen war bis dahin die Syphilis-

impfung gelungen, dieselbe muss eine kutane sein, und darf weder subkutan noch intraperitoneal vorgenommen werden. Als Zeichen sekundärer Syphilis stellen sich Papeln und hie und da Plaques muqueuses ein, in einem Falle trat Syphilis maligna auf. Bis zu tertiären Produkten kommt es nicht, weil man die Tiere nicht so lange am Leben halten kann. Vorübergehende Paraplegien dürften ebenfalls auf Syphilis zu beziehen sein. Unter fünf Orang-Utans, bei denen die Impfung gelang, wies einer sehr geringe Sekundärerscheinungen auf. Von den niederen Affen sind manche gegen Lues refrektär, andere weisen Primäraffekte, aber keine sekundäre Syphilis auf. Unter 79 geimpften Affen, Makaken und Cynocephalen — zeigten nur 46 ein positives Resultat. Eine sichere Abschwächung des Virus gelang bis jetzt nicht.

Thibierge und Ravaut (160) impften Makaken am Augenrand stets mit Erfolg. Inkubationsdauer 20—35 Tage; dann tritt ein recht charakteristischer Primäraffekt auf, der die Tiere für weitere Impfungen immun macht.

In den ersten drei Nummern der „Deutschen medizinischen Wochenschrift“ dieses Jahres folgen nun die schon erwähnten Mitteilungen Neissers und seiner Mitarbeiter Baermann und Halberstädter (74a) aus Batavia. Einleitend werden die grossen Schwierigkeiten, die den Arbeiten sich dort entgegenstellten, besonders in Erhaltung des Affenmaterials besprochen. Verwandt wurden Orang-Utans, Gibbons und mehrere Makakenarten. Das Material wurde nach gründlicher, tiefer Skarifizierung eingerieben. Die Inkubationsdauer betrug, Zusammenstellungen an 146 Tieren zufolge, im Durchschnitte 3—5 Wochen. Eine Trennung nach den Affenarten, sowie nach dem Inokulationsmaterial, ergab keine besonderen Anhaltspunkte. Das Aussehen der Primäraffekte war kein gleichartiges, jedoch häufig ein durchaus typisches. Die Quantität des Impfstoffes schien für den Grad der Verimpfbarkeit ausschlaggebend, je florider der Prozess war, von dem abgeimpft wurde, um so schneller und sicherer entstanden die Primäraffekte. Impfversuche mit Blut und Serum Syphilitischer verliefen resultatlos, doch scheint früheren Neisserschen Versuchen am Menschen und einem Hoffmannschen Experiment am Affen zufolge Blut nur zu bestimmten Zeiten infektiös zu sein. Tertiäre Produkte gaben Neisser in Batavia — und dementsprechende in Breslau angestellte Versuche ebenso — negative Ergebnisse, mit Ausnahme eines noch geschlossenen Gummis, dessen Impfungen in zwei unter drei Fällen bei einem Makaken und einem Gibbon, nach einer auffallend langen Inkubationsperiode (51 und 62 Tage), Primäraffekte erzeugten. Neisser erinnert daran, dass die Fingerschen positiven Impfresultate auch mit einem geschlossenen Gummi erzielt wurden. Vielleicht zerstören akute Eiterungsvorgänge

das Virus. Natürliche Virulenzunterschiede nach Herkunft des Materials vom Menschen, höheren oder niederen Affen fanden sich nicht. Neisser versuchte solche künstlich herzustelen, zunächst durch mehrfache Tierpassagen — aber es trat eher eine Virulenzverstärkung ein —, sodann durch chemische und physikalische Einwirkungen, die aber alle versagten. Höhere Affen liessen sich an allen Körperstellen mit Erfolg impfen, niedere nur an den Augenbrauen und an den Genitalien. Vereinzelt gelang eine solche übrigens Finger, wie auch Neisser erwähnt, auch bei Cynocephalus hamadryas am Bauch und Schenkeln. Merkwürdigerweise fielen Neissers Versuche, Syphilisimpfung mit einer Vaccineimpfung zu kombinieren, fast stets negativ aus. Ebenso Kombinationen von Syphilis und Ulcus molle. Der einzige positive Fall war insofern interessant, als der Patient von dessen chancre mixte geimpft wurde, von einem noch erst in Entwickelung begriffenen Primäraffekt befallen war.

Die niederen Affen zeigen im Gegensatz zu den Orang-Utans keine Beeinflussung des Allgemeinbefindens; deutliche sekundäre Allgemeinerscheinungen zeigten nur einige Gibbons. Eine Reinfektion schien nur in einem Falle vorzuliegen. Neisser glaubt, dass wir nach alledem einen so scharfen Unterschied im Syphilisverlauf der höheren und niederen Affen nicht annehmen dürfen, wie es bisher geschehen. Erstere sind sehr viel empfänglicher, aber das Moment, dass manche Tiergattungen sekundäre Erscheinungen darbieten, andere nicht, sollte nicht allzu sehr in den Vordergrund gestellt werden. Einige niedere Affen wiesen ja auch Rezidive auf.

Es fiel Neisser wie vielen anderen Experimentatoren auf, dass subkutane Infektion die Tiere nicht krank machte. Nachher gelangen an diesen Tieren noch Impfungen. Hautimmunität lag also nicht vor, aber auch sonst war das Virus nicht etwa eingedrungen und hatte sich im Körper verteilt, denn Impfungen mit Milz und Knochenmark (siehe weiter unten) solcher Tiere blieben resultatlos. Entsteht also bei subkutaner Impfung auch keine Immunität, so könnte doch etwa bei einem kutan infizierten Tiere, subkutane Infektion die Bildung immunisierender Antikörper steigern, wie dies Kraus schon beobachtet zu haben glaubt.

Alle Konservierungsversuche des syphilitischen Giftes misslangen; frisches Material hielt sich bis zu sechs Stunden.

Exzisionen der Primäraffekte ergaben bisher keine eindeutigen Erfolge. Neisser trat insbesondere auch der äusserst wichtigen Frage näher, wie schnell im Anschluss an die örtliche Impfung die Syphilis sich verbreitet. Eine allgemeine Gesetzmässigkeit des Zeitpunkts, zu dem eine allgemeine Hautimmunität auftritt, stellte sich hierbei nicht

heraus. Schon 54 Tage nach der Infektion war die Generalisierung nachweisbar. Quecksilber und Jod schienen, wie ich hier nur nebenbei anführen möchte, auf die Entwickelung des Primäraffektes, Generalisation und Verimpfbarkeit des Virus keinen Einfluss zu haben.

Sehr wichtig ist noch folgende auffallende Feststellung Neissers: während bei Orang-Utans in Milz und Knochenmark das Syphilisgift nie nachzuweisen war, d. h. also Impfungen mit diesen Organen nie positiv ausfielen, und von vier Gibbons nur einmal das Knochenmark positive Impfung erzielte, zeigten die niederen Affen, dass sie viele Monate hindurch in Milz, Knochenmark, Lymphdrüsen und Hoden verimpfbares Syphilisvirus beherbergen. Damit konnte man nun zwar Orang-Utans leicht infizieren, aber andere niedere Affen fast nie und höchstens in sehr geringem Masse. Vielleicht liegt hier eine Abschwächung des Virus vor, die zwar nicht ausreicht, um höhere Affen mit grösserer Disposition vor der Infektion zu bewahren, wohl aber für die niederen Affenarten. Nur der Hoden schien von diesen Organen Virus in grösserer Menge zu beherbergen — unter acht Versuchen der Übertragung auf andere niedere Affen gelangen vier — und es ist dies vielleicht ein starkes Argument zugunsten des Vorkommens paterner Infektion des Fötus.

Am 10. Januar 1906 berichtet Siegel (92) in der Berliner medizinischen Gesellschaft über 30 Makaken, an denen er nach Impfung syphilitischer Plazenten auch sekundäre Syphiliserscheinungen beobachtete. Seinen Cytorrhyctes luis will Siegel im Blut dieser Tiere stets gefunden haben, die Spirochaete pallida nicht. Er infizierte auch Kaninchen mit syphilitischem Material und impfte auf Affen über, die dann syphilitisch geworden sein sollen: Drüsenschwellungen, Erosionen, auffallende, an breite Kondylome erinnernde Wucherungen.

Neuerdings sind die Schlussfolgerungen dieser Versuche von Wechselmann (104) in Frage gezogen worden, welcher ähnliche Erscheinungen durch subkutane Impfung von einfachem Kaninchenblut auf niedere Affen bei diesen erzeugen konnte. Er lässt es dahingestellt, ob sie durch Einverleiben des artfremden Blutes oder durch besondere Kaninchenblutparasiten entstehen.

Brüning (15) demonstrierte zwei Affen mit Primäraffekten an den Augenlidern. Die Beweise für die syphilitische Natur der Erkrankung liegen in der langen Inkubationsdauer, Immunität gegen weitere Syphlilisimpfungen, der Übertragungsfähigkeit, dem histologischen Bild und dem Auffinden der Spirochaete pallida.

Finger und Landsteiner (25c) veröffentlichen interessante Resultate ihrer fortgesetzten Experimente. Am bemerkenswertesten sind folgende: Lymphdrüsen enthalten schon frühzeitig reichliches Virus,

Blut im allgemeinen nicht, dagegen das Sperma selbst bei rezenter Lues ohne Hodenaffektion. Bis zum Auftreten des Primäraffekts und einige Zeit darüber hinaus ist eine neue Infektion (wenn auch mit verkürzter Inbukationszeit) erzielbar, die Immunität keine vollständige. In einem Fall schien sich die Immunität schon nach 10 Monaten sehr abgeschwächt zu haben. Aber auch bei Syphilitikern aller Stadien soll keine absolute, wenn auch eine sehr beträchtliche Immunität bestehen; das Virus haftet bei sehr beträchtlichen Mengen. Es gelang eine neue Impfung mit gummösem Material. Das Virus ist beim Tertiärsyphilitischen spärlich, seine Reaktion gegen dasselbe wohl eine geänderte.

In der allerletzten Zeit hat auch Neisser (72) eine weitere (vierte) Mitteilung veröffentlicht. Er konnte durch drei positive Impfungen auf Affen, wie Finger und Landsteiner, die Infektiosität der Gummiknoten erweisen. Nur frische, nicht durch Nekrose oder Eiterung zerstörte syphilitische Neubildungen sind dazu imstande, enthalten also die Syphilisparasiten. Solche Versuche fallen nicht gleichmässig aus. Jadassohns Vermutung, dass die tertiäre Neubildung nur verhältnismässig wenig lebendes Virus enthalte, besteht wohl zu recht.

Versuche mit hereditär-luetischen Produkten zeigten hierbei, dass eine auf dem Blutwege vor sich gehende Parasitendurchseuchung vorliegt. Organe, wie Niere, Lunge, Leber, Ovarium, welche bei akquirierter Lues keine positiven Impfresultate ergeben, haben hier ebenfalls Erfolg. Es steht dies mit den hier massenhaft gefundenen Spirochäten sehr gut im Einklang.

Hoffmann (39) prüfte die Infektiosität syphilitischen Blutes durch Affenimpfungen; zwei verliefen positiv; sie bestätigten also die früheren am Menschen positiv ausgefallenen Versuche, Wallers des Pfälzer Anonymus, Lindwurms und Pellizzaris. Schon 40 Tage nach der Infektion und noch 6 Monate nach Beginn der Erkrankung waren Impfungen auf Affen erfolgreich. Aber das Blut enthält das Virus sicher nur in geringer Menge oder vielleicht in abgeschwächter Form. Wie Hoffmann ganz neuerdings mitteilt, gelang ihm auch eine Impfung mit dem Randstück eines ulzerierten tertiären Syphilids.

Hier sei auf die schon besprochenen, letzthin veröffentlichten Versuche Bertarellis noch hingewiesen. Er will bei Impfung ins Auge an Kaninchen Veränderungen erzeugt haben, die massenhaft Spirochäten aufweisend, als syphilitische aufzufassen sind. Weitere Erfahrungen auf diesem Gebiete stehen noch aus.

Überblicken wir die lange Kette dieser Experimente, so sehen wir, dass bis zu Metschnikoffs und Roux's folgerichtig durchgeführten, beweisenden Experimenten an Affen alle früheren, angeblich positiv ausgefallenen Versuche am Tiere Syphilis zu erzeugen, unbewiesene An-

nahmen waren, dass aber die bahnbrechenden Feststellungen dieser beiden französischen Autoren bald allerorts Bestätigung fanden. Jetzt erst nach dem sicheren Beweise, dass die anthropoiden Affen der menschlichen Syphilis zugänglich sind, haben wir ein sicheres Tastobjekt in Händen. In drei Hinsichten ist dies Voraussetzung. Einmal, um mit Sicherheit zu entscheiden, ob durch Impfungen auch bei anderen Tieren erzielte Veränderungen in der Tat syphilitische darstellen oder nicht. So sehen wir auch jetzt erst mit Sicherheit bewiesen, dass auch niedere Affen Syphilis akquirieren können, eine Behauptung, die eine grössere Reihe Autoren von Klebs angefangen, aufgestellt hatten, ohne sie sicher beweisen zu können. Zweitens wird es jetzt erst möglich sein, über die ätiologische Bedeutung angeblicher Syphiliserreger das letzte Wort zu sprechen. Drittens aber gewährt jene Übertragbarkeit neue Hoffnung, dass man durch Serumtherapie der fürchterlichen Erkrankung selbst auf den Leib wird rücken können. Es ist dies allerdings nur ein Teil solcher serumtherapeutischer Bestrebungen. Es liegen in anderen Linien derselben schon zahlreiche Versuche vor, wenn auch ohne jedes greifbare Ergebnis. Die Therapie aber ist das Endziel, das letzte Streben aller auf die Ätiologie der Syphilis und ihrer Übertragbarkeit auf Tiere gerichteten Forschungen.

Zu diesen serumtherapeutischen Versuchen gehe ich somit jetzt über.

4. Serumtherapeutische Versuche.

Literatur.

1. Anderson, Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 40. S. 371.
2. Appel, Ärztl. Verein zu Hamburg, 4. X. 1904; s. Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 19.
3. Augagneur, La méd. mod. 1896. S. 255.
4. Bäumler, Handbuch S. 78.
5. Barling, Brit. med. Journ. 1896. Nr. 1832.
6. Bayet, Journ. de mal. cut. 1895. S. 155.
7. Bodowsky, Vortrag auf dem VI. Kongr. russ. Ärzte in Kiew; s. Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 24. S. 101.
8. Boeck, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1896. Bd. 35. S. 387.
9. Bonaduce, Monatsh. f. prakt. Dermat. 1893. Bd. 17. S. 120.
10. Bose, Comp. rend. de la Soc. de biol. 1904. Nr. 37. S. 649.
11. Broesvan Dort, Nederl. Tijdsk. v. Geneesk. 1893.
12. Broïdo, Presse méd. 1897.
13. Cotterell, The times and reg. Philad. 1892.
13a. Derselbe, Brit. derm. Journ. 1895. S. 849.
14. Coutts, Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 42. H. 2.
15. Erriquez, Puglia med. Bari 1893. S. 269.
16. Feulard, Sem. méd. 1891.
17. Finger-Landsteiner, K. Akad. der Wiss. Wien, 18. V. 1905 und 15. III. 1906.
18. Fouquet, Gaz. des hôpit. 1903. S. 1158.

19. Fournier, L. et Gilbert, Sem. méd. 1895. S. 181.
20. Fournier, A., Traitement de la Syphilis. Paris 1895.
21. Franceschini, Corr. sanit. 1899.
22. Gailleton, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle 1867. S. 201.
23. Gamberini, Boll. sc. med. di Bologna Bd. VII.
24a. Derselbe, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle 1886. Bd. 27. S. 142 und 1898. S. 305.
24b. Derselbe, Riv. ital. di terap. e ig. Piacenza 1893. Bd. 13. S. 81.
25. Gasser, Inaug.-Dissert. Strassburg 1897.
26. di Giovanni, Giorn. ital. d. mal. ven. e de pelle 1897. S. 181.
26a. Derselbe, Glasgow med. Journ. 1896. Bd. 6.
27. Héricourt et Richet, Sem. méd. 1895. S. 84.
27a. Dieselben, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1895.
28. Istomanoff, Annal. de Dermat. et Syph. 1895. S. 68.
29. Jullien, Annal. des mal. cut. 1895. S. 1084.
29a. Derselbe, Sem. med. 1898. Nr. 14.
30. Karlinski s. Neumann, Syphilis. 1899. (II. Aufl.) S. 829.
31. Kollmann, Vortrag in der Leipziger med. Gesellsch. 28. II. 1898; s. Schmidts Jahrb. Bd. 241. S. 222.
31a. Derselbe, Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 17. S. 382.
31b. Derselbe, Nürnberger Naturf.-Versamml. 1893.
31c. Derselbe, Vortrag in der Leipziger med. Gesellsch. 15. I. 1895; s. Schmidts Jahrb. Bd. 245. S. 219.
32. Lambert, Thèse de Paris 1897.
33. Lang e Avansini, Vorlesungen über Path. u. Ther. der Syphilis. 1895.
34. Levi, Giorn. ital. d. mal. e d. pelle 1899. S. 388.
35. Lisle, Justin de, La Syphilis 1905. Juni. III. H. 6 und Journ. de mal. cut. 1905. H. 5.
36. Lurjé, Russ. Arch. f. Path. Bd. II. S. 167.
36a. Derselbe, Journ. de mal. cut. 1896. S. 389.
37. Matzenauer, K. Gesellsch. der Ärzte zu Wien, 14. II. 1903.
38. Malherbe, La Syphilis. 1905. Juni. III. H. 6.
39. Mauriac, Sem. médic. 1898. S. 570.
39a. Derselbe, Traitement de la Syphilis. Paris 1896.
40. Maxwell, Amer. med. surg. Bull. 1895, 15. I: s. Monatsh. für prakt. Dermat. Bd. 22. S. 269.
41. Mazza, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle 1893. Bd. 28.
42. Moore, Dermat. Zeitschr. 1901. Bd. 8. S. 116.
43. Mulé, Thèse 1896.
44. Müller-Kannberg, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1896. Bd. 35. S. 189.
45. Neisser, A., Arch. f. Dermat. 1898. Bd. 44. S. 430.
45a. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 1369 u. 1431.
45b. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 97.
46. Neumann, Therapeut. Wochenschr. 1906. S. 669.
47. Oltramare, Annal. de Dermat. et de Syph. 1882. S. 128.
48. Orcel et Fallot, Lyon médicale 1897.
49. Pasini, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle 1905. S. 386.
50. Paulsen, Ärztl. Ver. zu Hamburg, 4. X. 1904; s. Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 1906.
51. Pellizzari, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle 1892. S. 333.
51a. Derselbe, Ibidem 1894. S. 398.
51b. Derselbe, Lo Sperimentale 1894. S. 161.
52. Piccardi, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle 1901. S. 21.
53. Pick, Handb. der Behandlung und Prophylaxis der Syphilis. 1895. S. 180.

54. Profeta, Lo Sperimentale 1865.
55. Puerto, II. panamerik. Kongress. Mexico; Sem. méd. 1896. S. 515.
56. Pykowski, Gaz. lek. 1896. Zentr. f. Ther. 1896. S. 620.
57. Raymond, Progr. méd. 1895. S. 245.
58. Risso et Cippolina, Intern. dermat. Kongr. Berlin 1904.
58a. Dieselben, Ulter. ricerche sulla sieroter. antisifil. Genova 1905.
59. Rochon, Med. mod. 1895. Nr. 41.
59a. Derselbe, Ibidem 1896. S. 386.
60. Sack, Allg. med. Zentral-Ztg. 1897.
61. Sato, Treatise on syphil. ptomaine. Tokio 1893.
62. Scarenzio, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle 1894. 299.
63. Shewan, Indian med. Gaz. XXXI, 135.
64. van der Spek, Med. Weckblad 1896.
65. Spiegler, Wiener med. Blätter 1895. Nr. 11.
66. Sukoff, Inaug.-Dissert. Petersburg 1897.
66a. Derselbe, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 22. S. 24.
67. Tarnowsky, Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 36. S. 63.
68. Tarnowsky et Jakowlew, Moskauer Kongress 1897. Annales de Dermat. et Syph. 1897. S. 898.
69. Texo, Contr. à l'ét. de la Syphilis. Paris 1888.
70. Tommasoli, Gaz. dei osped. 1892. S. 28, 70, 137.
70a. Derselbe, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle 1892. S. 347, 477 und 1896. S. 1 u. 35.
70b. Derselbe, Rif. med. 1893. S. 231, 243 und 1896.
70c. Derselbe, Gaz. med. delle Marche 1891. S. 1.
70d. Derselbe, Deutsche med. Ztg. 1893.
70e. Derselbe, Internat. klin. Rundschau 1893.
71. Triboulet, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1895.
72. Tschernogubow, Dermat. Zeitschr. 1897. Bd. 4. S. 100.
73. Vaughan, Akad. of med. New-York, 12. II. 1895; s. Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 21. S. 330.
74. Wälsch, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1904. Bd. 70. S. 461.
75. Wewiorowsky, Russ. Gesellsch. f. Dermat., 25. III. 1895. Wratsch 1895. Sem. méd. 1895. Journ. d. mal. cut. 1895. S. 745.

Nachtrag.

76. Wassermann, A. Neisser, Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 19. 10. V. 1906. S. 745.

Diese auf Heilung wie Prophylaxe der Syphilis gerichteten Bestrebungen sind schon relativ alt. Lagen doch gerade bei der Syphilis solche sehr nahe, da ähnlich wie bei den Pocken hier alte Beobachtungen bekannt waren, welche darauf hindeuteten, dass ein Individuum, welches einmal Syphilis akquiriert hat, fast stets gegen weitere Infektion geschützt ist. Hierher gehört das sogenannte Profetasche (54) Gesetz, nach dem neugeborene Kinder syphilitischer Mutter gegen Infektion mit Syphilis gefeit sein sollen. Und ferner ist hier zu nennen das Colles-Beaumèssche Gesetz, nach dem Frauen, die ein vom Vater her syphilitisches Kind zur Welt gebracht, von diesem z. B. während des Säugens nicht infiziert werden. Auf diese Dinge, welche ganz auf klinischen

Erfahrungen beruhen, gehe ich hier nicht ein, und weise nur kurz auf sie hin an der Hand eines Artikels von Neisser (45), welcher in dieser „kritischen Übersicht und Materialien-Sammlung" die ganze Frage der Serumtherapie bei Syphilis bis 1898 vorzüglich zusammengestellt hat, so dass wir ihm auch im folgenden im wesentlichen folgen können.

Nach Neisser bedeutet der Zustand eines syphilitischen Menschen, keinen Primäraffekt produzieren zu können, nicht ohne weiteres, dass er immun ist. Die Frage, ob fast stets Immunität durch einmalige Syphiliserkrankung erreicht wird, ist also nicht sicher bewiesen. Pasini (49) drückt sich in diesem Punkte ebenfalls vorsichtig aus. (Vergl. auch das bei den Versuchen Finger-Landsteiner im vorigen Kapitel Angeführte.)

Auch das Profetasche Gesetz beweist nicht die Vererbung einer echten Immunität. Zunächst könnte diese eine scheinbare sein, in dem Sinne, dass in der Tat eine wirkliche, aber latent bleibende Syphilis-Infektion bei dem Kind vorliege. Auf diesem Standpunkt stehen z. B. Diday und Fournier, welche die Syphilis hereditaria tarda auf diese Weise erklären. Dagegen spricht, wie Pasini hervorhebt, der von Neisser betonte transitorische Charakter der Immunität solcher Kinder. Ausser dieser echten bakteriellen Infektion könnte es sich auch um einen Übergang von Toxinen von der Mutter auf das Kind handeln, welche ohne eigentliche primäre Syphilis in Erscheinung treten zu lassen, eine Gewebsumstimmung hervorrufen könnten, die bei dem Kind doch noch zu tertiären Erscheinungen führen könnte. Diese toxischen Substanzen könnten auch im Kinde selbst Antitoxinbildung veranlassen und so zu aktiver Immunität führen. Dies ist aber eben infolge des vorübergehenden Charakters der Immunität unwahrscheinlich, welcher mehr für die letzte Möglichkeit, den Übergang antitoxischer Substanzen von der Mutter auf das Kind, also für passive Immunität spricht. Die Säugungsimmunität infolge mit der Muttermilch ausgeschiedener Antikörper mag diese passive Immunität noch verstärken bzw. verlängern.

Pasini glaubt allerdings eher an aktive Immunität, da bei einer passiven diese wohl einen noch stärker transitorischen Charakter haben müsste, als es in der Tat der Fall ist und da ihm der nicht seltene allgemeine Schwächlichkeitszustand solcher Kinder mehr für einen Übergang der Toxinen, als für einen solchen von fertigen Antitoxinen zu sprechen scheint.

Eine wirklich ererbte dauernde Immunität gegen Syphilis ist auf jeden Fall also noch nicht bewiesen. Auch gegen das Collessche Gesetz lassen sich dieselben Einwände erheben, dass die Mutter doch,

aber nur in latenter Weise infiziert sei, sei es vom Manne (Behrend, Rochon, von Rosen) oder vom Kinde (Diday, Fournier) aus.

In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass von Neumann, Caspary, Finger angestellte Versuche derartige Frauen später mit anderem syphilitischen Material zu impfen, misslangen, indem sie sich gegen solche refraktär verhielten. Matzenauer (37) fand ausserordentlich häufig Plazentarveränderungen mütterlicher wie kindlicherseits im Sinne einer Endarteritis. Er schliesst daraus auf den Übergang der Infektion von Mutter zu Kind und umgekehrt und denkt also auch an richtige, latent gebliebene Infektion. Auch könnte es sich ebenso wie beim Profetaschen Gesetz auch hier beim Collesschen um den Übergang gewisser Substanzen vom Kind auf die Mutter durch die Plazenta handeln. Oltramare (47), Pellizzari (51), Hochsinger, Coutts (14), Neisser (45), Finger, v. Düring nehmen solches an. Es könnte sich hier wieder um toxische Substanzen handeln, die also ebenfalls jene Umstimmung herbei führen könnten, oder auch um Übergang von Intitoxinen, also um eine vorübergehende passive Immunität. Das Bestehen einer echten dauernden Immunität beweist also auch das Collessche Gesetz nicht.

Praktische Erfahrungen gibt es nach Neisser nicht, welche mit aller Bestimmtheit eine solche echte Immunität irgend welcher Art erweisen und den Versuchen zur künstlichen Erzeugung einer solchen als sichere Basis dienen könnten.

Pasini andererseits schliesst aus seiner Zusammenstellung:

1. Mit Ausnahme seltener Fälle verleiht Syphilis dem von ihr befallenen Individuum Immunität.

2. Bei dem Zusammenhang zwischen Mutter und Kind kann die Infektion des einen Individuums dem anderen Immunität verleihen.

Diese Voraussetzungen wären den nun kurz zu besprechenden serotherapeutischen Versuchen naturgemäss weit günstiger.

In erster Linie stehen hier die Versuche einer Therapie durch Injektion von Tierserum. Man dachte hierbei an die natürliche Unempfänglichkeit der Tiere für Syphilis. Die verschiedensten Tiere wurden benutzt.

Die ersten derartigen Versuche stellte Fournier (20) bezw. in seinem Laboratorium Héricourt und Richet (27) mit Hundeserum an, von denen Feulard (16) berichtet, dass sie nur den Allgemeinzustand gebessert und die spezifische Therapie unterstützt hätten. Es folgen Kollmanns (31) Experimente mit dem Blute vom Lamm, Hund, Kalb, Hammel, welche trotz grosser Dosen ohne Erfolg blieben, und diejenigen Tommasolis (70) mit dem Blute ebenfalls von Hammel und Kalb. Letzterer will auffallend schnelles Verschwinden der Symptome, besonders der Sekundärerscheinungen beobachtet haben. Ja die Serumbehandlung soll jeder merkuriellen überlegen sein. Später allerdings kam Tommasoli von dieser günstigen Beurteilung der Seruminjektion auf Grund von Rezidiven seiner Kranken wieder zurück.

Istomanoff (28) sah bei Injektionen von Blutserum junger Schafe keinen wesentlichen Erfolg.

Cotterell (13) experimentierte mit Hunseserum.

Augagneur (3) wandte normales Eselserum angeblich mit Erfolg (ausser bei Syphilis auch bei Karzinomen) an.

Vielfach wurde Pferdeserum verwandt, so von Vaughan (73) und Tschernogubow (72), die demselben gute Wirkung zusprechen, Lurjé (36) und Müller-Kannberg (44) (12 Kranke), welche keine Besserung konstatieren konnten.

Diese Versuche mit normalem Tierserum hatten also keine Erfolge; auch die Autoren, die anfangs günstiges berichteten, kamen später davon zurück.

Nach 1897 scheinen, wie auch Pasini bemerkt, weitere Versuche in dieser Richtung nicht mehr gemacht worden zu sein. Nehmen wir mit Ehrlich an, dass refraktäre Individuen diese Eigenschaft dem Fehlen passender Seitenketten zu danken haben, so konnten auch theoretisch betrachtet diese Injektionen des Blutserums refraktärer Tiere keinen Erfolg versprechen. Wären diese aber etwa gar nicht refraktär, so fielen wieder die Voraussetzungen weg, unter denen jene Versuche unternommen wurden.

Man ging so über zu Versuchen, das Serum solcher Tiere zu benutzen, die man mit Produkten menschlicher Syphilis zuerst „syphilisiert“ hatte.

Inauguriert wurde diese Periode schon 1893 durch die Versuche Mazzas (41). Er wollte zusehen, ob die Syphilis während des Durchgangs der toxischen Produkte der menschlichen Syphilis durch Tiere eine Abschwächung erleidet.

Er behandelte daher ein Schwein mit dem Blute eines Syphilitikers in der Latenzzeit und injizierte Syphilitischen zur Behandlung das Serum dieses Tieres. Das Resultat blieb unsicher; immerhin schien es in vier Fällen ermutigend. Mazza konnte nur angeben, dass die Versuche einer Fortsetzung wert seien.

Anderson (1) wandte das von Borrough Welcome and Co. in den Handel gebrachte Serum in Dosen von 2 ccm erst jeden zweiten Tag, dann täglich an; auch hier blieb der Erfolg, der in einigen Fällen vorhanden zu sein schien, zweifelhaft. In einem anderen Fall soll nach 12 Injektionen schnelle Besserung erzielt worden sein.

Barling (5) verwandte dasselbe Serum und injizierte von diesem in vier Tagen 10 ccm. Ein frischer Fall von sekundärer Syphilis soll daraufhin bedeutende Besserung eines gangränösen Geschwüres und der Sekundärerscheinungen gezeigt haben.

Gilbert und Fournier (19) behandelten je eine Ziege und einen Hund mit Blut eines Sekundärsyphilitischen, eine Ziege mit neun Schankern, sowie einen Hund mit vier Schankern, zwei Papeln und Blut vor. Das Serum dieser Tiere wandten sie bei 17 Syphilitikern an; 7 dieser Patienten wurden daneben mit Quecksilber behandelt. Bei zwei dieser zuletzt erwähnten Fälle — bei dem einen war Quecksilber gänzlich erfolglos gewesen — ging die Roseola bezw. der Primäraffekt sehr schnell zurück. Von den 10 nicht mit Quecksilber behandelten Patienten zeigten 8 deutliche, 2 unsichere, die anderen keinerlei Besserung.

Héricourt und Richet (27) verwandten das Blut von Hunden und einer Eselin angeblich mit gutem Erfolg.

Triboulet (71) benutzte das Serum verschiedener Tiere, Puerto (55) solches von Pferden; er glaubt an die Zukunft dieser Injektionen. Lambert (32) versuchte

auch verschiedene Tiere; er hält ebenfalls daran fest, dass dieser Weg Erfolg verspricht, gibt aber zu, dass bisher das richtige Serum nicht gefunden sei.

Tarnowsky (67) gebraucht das Serum von Pferden; er sah keinen Einfluss desselben.

Bodowsky (7) behandelte Ziegen mit Syphilis vor und sodann 12 Patienten mit dem Blutserum dieser Ziegen. In einem Fall will er Erfolg gehabt haben.

Keinen solchen hatte im Gegensatz dazu Gasser (25), der an 7 Patienten das Blutserum von vorher mit Blut Sekundärsyphilitischer behandelten Hunden anwandte.

Die dritte und letzte Versuchsreihe, welche Tierserum benutzt, geht von etwas anderen Gesichtspunkten aus, nämlich von der Vorstellung, dass das Quecksilber nicht das Luesvirus direkt beeinflusse, sondern durch die im Körper hervorgerufene Reaktion von Zellen und Geweben seine Heilwirkung entfalte: man wandte daher das Serum mit Quecksilber vorbehandelter Tiere an. Es sollen so die gegen das Syphilisvirus nutzbringenden Produkte der Quecksilbereinwirkung ohne dies selbst einverleibt werden.

Maxwell (40), der 1895 solches Serum zuerst verwandte, hatte keinen sicheren Erfolg. Pykowski (56) will dagegen solchen gesehen haben; er benutzte Pferde. Sukoff (66) hatte keinen sicheren Erfolg. Tarnowsky und Jakowlew (68) hatten bei 10 Kranken in allen Stadien der Erkrankung keinerlei günstige Resultate.

Nach 1897 ist auch diese Methode kaum mehr geübt worden.

Die Tierversuche in allen drei Richtungen — einfaches Serum, Serum mit luetischen Produkten vorbehandelter Tiere und das von Tieren, welche mit Quecksilber behandelt waren —, hatten somit in ihrer Gesamtheit betrachtet, zu keinerlei brauchbaren und ermutigenden Erfolgen geführt.

Wieder andere Versuche der Serumtherapie schlugen noch einen anderen Weg ein. Bei diesem wird nicht Tierblut, sondern Menschenblutserum aus allen möglichen Perioden von Syphilitikern angewandt.

Hier ist in erster Linie Pellizzari (51) zu nennen. Er geht von dem Gesichtspunkt aus, dass bei der Erkrankung das spezifische Virus und chemische Produkte miteinander kämpfen und glaubt somit, dass ein gesunder Organismus durch allmählich steigende Zufuhr der Toxine des syphilitischen Virus gegen das Virus selbst grössere Widerstandsfähigkeit oder gar Immunität erlangen kann. So impfte er denn eine Reihe von Kranken mit dem Blut von Syphilitikern aus den verschiedensten Perioden. Auf frühen Zeitpunkt der Serumbehandlung legt er nach dem Ausfall dieser Versuche grosses Gewicht. Allzu günstig scheinen die Erfolge Pellizzaris aber nicht gewesen zu sein.

In derselben Richtung wurden noch von einer Reihe anderer Autoren therapeutische Versuche angestellt, so von Erriquez (15) 1893 und von Broes van Dort (11) im gleichen Jahre, letzterer will bei dieser Behandlung Heilung eines Primäraffektes unter Ausbleiben sekundärer Erscheinungen beobachtet haben.

Auch Cotterell (13a) will mit der Serumbehandlung gute Erfolge erzielt haben — schnelle Heilung der Primäraffekte und milden Verlauf bei frühzeitiger Impfung, Schwinden der Sekundärerscheinungen, Besserung des Allgemeinbefindens bei Impfungen schon während der sekundären Periode. Hierbei soll das Blutserum sekundär Syphilitischer wirksamer sein als das schon im tertiären Stadium Befindlicher.

Jullien (29) entzieht das Blut der Vagina durch Stichelung.

Rochon (59) impfte einen Mann drei Tage nach dem mit einer luetischen Person ausgeübten Coitus mit dem Serum von drei älteren Luetikern. Der Betreffende wurde nicht infiziert. Ein Beweis ist das natürlich in keiner Richtung. Rochon hält die Serumbehandlung indiziert bei geschwächten Personen, bei tertiärer Syphilis, bei maligner Syphilis praecox, Neurasthenie infolge langer Syphilis, da bei diesen Zuständeu die Zuführung von Antitoxinen erwünscht sei. Er will bei drei an Neurasthenia syphilitica Leidenden ausgezeichnete Resultate gesehen haben.

Wewiorowsky (75) verwandte das Blutserum tertiärsyphilitischer, im übrigen aber gesunder kräftiger Leute bei fünf sekundär Erkrankten. Die Erscheinungen sollen zwar schneller vorübergeheu, Rezidive aber eintreten, welche der Serumbehandlung weniger zugänglich sind.

Auch Karlinski (30) verwandte das Blut von tertiärer Syphilis und ebenso Neumann (46), der keinerlei Wirkung desselben feststellen konnte.

Bonaduce (9) giug schon 1893 von denselben Gedanken aus, aber in etwas anderer Form, indem er das Blut hereditär syphilitischer Kinder verwandte. Er glaubte, dass beim Neugeborenen, da dessen Nieren in utero nicht funktionierten, die toxischen wie immunisierenden Substanzen der Syphilis besonders reichlich aufgestapelt sein müssten. Deshalb nahm er das Blut solcher Kinder, erwärmte das Serum auf 100° und filtrierte es, um jene toxischen und antitoxischen Körper zu trennen. Mit Injektion von 120 ccm solchen Serums will er Heilung erzielt haben. Auch Plazentarblut wandte Bonaduce aus dem gleichen Grunde ebenso an. Mit solchem erzielte Wewiorowsky (75) keine günstigen Resultate.

Gewissermassen an die Versuche Bonaduces knüpfen andere von Piccardi (52) und Moore (42) aus dem Jahre 1901 an. Piccardi denkt an die Möglichkeit, dass die Erklärung des Collesschen Gesetzes darin liege, dass immunisierende Substanzen die Plazenta durchwandern; er verwandte daher das Blut gesunder Frauen, welche syphilitische Kinder geboren, bei vier Kranken, aber ohne positiven Erfolg. Moore geht von dem Collesschen Gesetze aus und zwar von dem

Gesichtspunkte, dass die Amnionflüssigkeit bei einem vom Vater aus infizierten Fötus bei immuner Mutter eine grosse Zahl der diese letztere immunisierenden Substanzen enthalten müsse. Moore injizierte nun einer an Karzinom hoffnungslos erkrankten Frau eine solche Amnionflüssigkeit; später impfte er diese Frau mit dem Blute eines Tertiärsyphilitischen, dann mit dem Sekret von Produkten sekundärer Syphilis und zuletzt eines Primäraffekts. Syphilis trat nicht ein. Auch wandte Moore die Flüssigkeit künstlich bei Syphilitikern erzeugter Blasen, wie ihm dünkt mit Erfolg an.

Andere Forscher verwandten statt des Blutes Sekrete usw. von Syphilitikern.

Boeck (8) injizierte Hydrocelenflüssigkeit von Syphilitikern 6 frisch infizierten Patienten, und zwar, wie er angibt, mit gutem Erfolg. Primärsymptome und Drüsen gingen schneller zurück. Auch die Sekundärsymptome waren abgeschwächt und das Allgemeinbefinden besserte sich.

Tommasoli (70) verwandte Ascitesflüssigkeit eines Tertiärsyphilitischen und injizierte sie 7 Männern mit rezenter Lues, auch die Milch zweier syphilitischer Frauen wird 7 Leuten injiziert und auch Knochenmark eines Kindes gleichzeitig verabreicht.

Giovanni (26) wandte ebenfalls Ascitesflüssigkeit bei 7 Kranken in Form intramuskulöser Injektionen an. Den letztgenannten Autoren war der Erfolg weniger einleuchtend als Boeck (8).

Ich führe noch folgende Lehrbücher und Arbeiten an, in welchen es sich um diese Serumtherapie, teils um eigene Versuche, teils um kritische Beleuchtung derselben handelt: Gamberini (23), Mauriac (39), Sato (61), Scarenzio (62), Bayet (6), Jullien (29), Pick (53), Lang und Avansini (33), Raymond (57), Spiegler (65), Shewan (63), Broido (12), Lambert (32), Sack (60), Orcel et Fallot (48).

Die ausgedehntesten Untersuchungen stammen von Neisser (45), der darüber 1898 berichtete:

Als Serum wurde selten das von Syphilitikern der Frühperiode, meist solches der Spätperiode verwandt, und es wurde stets intravenös meist noch vor Erscheinen der Allgemeinerscheinungen injiziert. Trotz der Serumbehandlung entwickelten sich die Rezidive oder Allgemeinerscheinungen; ein verspätetes Auftreten dieser konnte nicht mit Bestimmtheit auf die Serumbehandlung bezogen werden und das Resultat dieser 28 Versuche ist ein absolut negatives.

Auch an die Möglichkeit der Präventivimpfung dachte Neisser und wagte sich an positive Entscheidung heran. Er verwandte dazu absolut zellfreies Syphilisserum, von dem bekannt war, dass es nicht infiziert. Es handelte sich in allen Fällen um junge Prostituierte, die später doch noch Syphilis acquirierten; das Serum hatte ihnen eine Immunität also nicht verliehen.

Einen ganz eigenartigen Weg hat 1899 Levi (34) mit seiner sogenannten Autoserumtherapie beschritten.

Anwendung der Galvanokaustik soll die krankheitserregenden Keime zerstören und durch eine Leukozytose die gegen die Keime ankämpfenden Kräfte des Organismus vermehren. Levi behandelte nach diesem Gedankengang 5 Kranke; bei 3 folgten Rezidive, 2 andere wurden nicht lange genug behandelt, um zu sicheren Schlussfolgerungen zu berechtigen.

Risso e Cippolina (58) haben neuerdings (1904) die Serumtherapie dadurch wirksamer zu gestalten gesucht, dass sie zwar wieder ähnlich wie Mazza (41) auf Hundeserum zurückgingen, dies aber mit kleinen Dosen roter Blutkörperchen in hömolytischem Zustande versetzten, da die die Immunität verleihenden Substanzen nicht nur an das Blutplasma, sondern auch an Gewebsbestandteile gebunden sein müssten.

Unter 7 mit solchem Serum behandelten Patienten zeigten 3 Rezidive, während die anderen 4 im nächsten halben Jahr wenigstens keine neuen Symptome aufwiesen. Auch in einer späteren Versuchsreihe (58a) sollen die Resultate dieser Autoren gute gewesen sein.

Paulsen (50) schritt nach Entdeckung seines angeblichen Syphilisbacillus zur Herstellung eines Serum aus diesem; mit verschiedenen derartigen Präparaten glaubt er Erfolge bei Spätsyphiliden, und bei Primäraffekten und Sekundärerscheinungen wenigstens Besserung erzielt zu haben. Paulsen will diesen auffallenden Widerspruch damit erklären, dass bei der Primär- und Sekundär-Lues Mischinfektion bei der tertiären Reininfektion natürlich mit seinem Bacillus vorliegen soll. Mit diesem Paulsenschen Serum, das von Ruete-Enoch hergestellt wurde, indem mit dem Paulsenschen Bacillus Pferde, Ziegen und Hammel immunisiert wurden, impfte Appel (2) 24 Patienten; er führte bei ihnen 276 Injektionen mit im ganzen über 600 ccm aus. Auch er will mehrere Tertiärsyphilitische in dieser Weise von ihren Erscheinungen befreit haben.

Wälsch (74) versuchte das gleiche Serum in seiner schwächeren und stärkeren Form und zwar an Kaninchen und Meerschweinchen. Da er dabei fand, dass in ihm toxische Substanzen enthalten sind, versuchte er es am Menschen nicht und wendet sich im übrigen gegen die von Paulsen und Appel behaupteten Erfolge.

Bosc (10) will ein von Hämmeln nach Injektion von syphilitischem Blut erhaltenes Antisyphilisserum mit dem Erfolge injiziert haben, dass die Roseola in zwei Fällen schwach und spät erschien, einmal bei frühzeitiger Injektion jede Hautaffektion überhaupt ausblieb.

Noch 1898 hatte Neisser (45) unter den Schwierigkeiten, die sich einer Serotherapie entgegenstemmen, in erster Linie den noch unerforschten Erreger angeführt, aber hinzugefügt, dass, selbst wenn er entdeckt würde, noch die Unempfänglichkeit der Tiere für Syphilis ein Hindernis bleibe. Nun haben aber seitdem Metschnikoffs und Rouxs und ihrer Nachfolger, darunter Neissers eigene Versuche uns eindeutig Tiere, die für Lues empfänglich sind, kennen gelehrt, die Affen, besonders die Anthropoiden. Somit war auch serotherapeutischem Weiterarbeiten, wenn auch der Syphiliserreger noch nicht sicher

festgestellt ist, und vor allem Reinkulturen der eventuell als solcher zu betrachtenden Spirochaete pallida noch nicht existieren, ein neuer Weg gebahnt.

Neisser selbst hat ihn zuerst beschritten; seine zum Teil schon besprochenen Versuche, die er in Batavia ausgeführt, haben auch auf diesem Gebiete grundlegende Tatsachen festgestellt und dieser Teil derselben muss daher hier noch kurz besprochen werden.

Die ersten Beobachtungen Neissers, welche in dieses Gebiet schlagen, sind schon in seiner ersten, nach Metschnikoffs et Rouxs grosser Entdeckung begonnenen, am 15. September 1904 (45a) veröffentlichten Versuchsreihe zu finden. Neisser konstatierte „Einführung von selbst beträchtlichen Mengen von Serum, welches ganz rezent syphilitischen Menschen entstammte, ist nach jeder Richtung hin für den Schimpansen unschädlich gewesen". Und weiter „die Seruminjektionen sind nicht imstande gewesen, das Tier gegen Syphilis unempfänglich zu machen". Neisser fragt nun weiter: „gibt es nun eine Möglichkeit, die Antikörper vielleicht zahlreicher und kräftiger sich bilden zu lassen?" und macht Vorschläge in dieser Richtung. Erstens könnte man versuchen, den Tieren möglichst oft und reichlich Syphilisgift zuzuführen und müsste dann deren Serum auf seine Schutzkraft prüfen. In zweiter Linie müsste man das Serum von möglichst energisch mit Quecksilber behandelten Menschen zur Injektion benutzen, weil sich analog Ehrlichs und Shigas Versuchen auf anderem Gebiete annehmen lässt, dass Syphilisparasiten durch das Quecksilber zerstört werden und so sich Immunsubstanzen im Blute gebildet haben könnten. Drittens könnte man das Serum völlig geheilten Syphilitikern lange Jahre nach Ablauf aller Symptome entnehmen.

Diese letzte Möglichkeit scheint aber nach schon früher am Menschen unternommenen Versuchen aussichtslos.

Des genaueren kommt Neisser (45b) auf die Grundlagen der Serumtherapie der Syphilis bei seinen zahlreichen Versuchen in Batavia zurück. Aber auch jetzt noch spricht er es aus: „Die heutige Annahme von der Erwerbung einer Immunität durch Syphilis schwebt eigentlich ganz in der Luft."

Die anderen auf Serumtherapie bezüglichen Experimente Metschnikoffs und Rónas, Fingers und Landsteiners etc., die aber noch zu keinem greifbaren Resultate geführt, sind bereits im vorigen Kapitel unter den Tierversuchen referiert.

Von ausserordentlicher Bedeutung ist eine ganz neue Mitteilung von Wassermann-A. Neisser-Bruck (76). Betrifft sie auch nicht die Serumtherapie, so scheint hier die Serodiagnostik doch auf sichere Basis gestellt. Inaktives Serum mit syphilitischem Material vorbe-

handelter Affen mischt man mit Extrakten syphilitischer Organe von Mensch oder Affe und fügt Komplement (frisches Meerschweinchenserum) hinzu. Bei Hinzufügen spezifisch hämolytischen Serums und roter Blutkörperchen trat Hemmung der Hämolyse ein, d. h. jenes Komplement war ganz oder teilweise verankert. Hieraus ist zu schliessen, dass das durch Vorbehandlung gewonnene Affenimmunserum Antikörper enthält und dass der syphilitische Organextrakt die spezifischen Organsubstanzen beherbergt. Es gelang diese Reaktion mit Extrakten aus Organen hereditär-syphilitischer Föten und Kinder, aus der Plazenta sekundär syphilitischer Mütter, aus den Primäraffekten oder Condylomata lata, sowie den Organen von Affen 7—8 Wochen nach positiver Impfung. Körpersubstanzen von Nichtsyphilitischen oder das Serum von Affen mit Organen ohne Syphilis vorbehandelt, gab die Reaktion nicht. Sie ist also spezifisch. Wir können somit den Gehalt an spezifischen Antikörpern (quantitativ) in einem Serum oder Immunserum in vitro bestimmen und in einem Organ feststellen etc., ob es syphilitische Substanzen beherbergt. Mit dem Blut von Luetikern gelang die Reaktion noch nicht konstant. Die Frage soll (in Batavia) genauer verfolgt werden. Die praktischen und theoretischen Konsequenzen dieser Reaktion sind unübersehbar.

Überschauen wir die Reihe dieser Immunisierungsversuche bei Lues, so ist es eine stattliche Kette, die sich wohl verstehen lässt, wenn man den Kaufpreis betrachtet. Aber leider haben hier noch keinerlei Versuche zu eindeutigem Fortschritt geführt. Gar manche Autoren wollen gute Resultate mit diesem und jenem Serum erzielt haben, aber allgemeinere Anerkennung konnte sich kein solches erringen. Haben so die praktischen Versuche zu keinem sicheren Ergebnis geführt, so scheinen hier auch die theoretischen Grundlagen, auf denen sich alle Serumtherapieversuche aufbauen, noch keineswegs sicher festzustehen. Hält doch Neisser die erworbene Immunität noch für keineswegs sicher erwiesen. Das Versuchstier, das einzig ein freies Arbeiten gestattet, ist gefunden; wird der Syphiliserreger, wenn seine Reinzüchtung gelingen wird, hier sichere Entscheidung bringen?

Die Serumtherapie ist das letzte Glied, wohin die Erforschungen der Tierübertragbarkeit der Syphilis und ihres Erregers führen müssten; ist sie doch deren wichtigster Schlussstein. Ist auch bisher Positives nicht erreicht, so geben die Metschnikoff-Rouxschen, Schaudinn-Hoffmannschen und die zuletzt erwähnten Wassermann-Neisser-Bruckschen Entdeckungen doch festeren Boden und gewähren erfolgreichere Aussichten.

II. Zur pathologischen Anatomie der Syphilis.

In diesem Abschnitte soll über einschlägige Arbeiten aus diesem Gebiet berichtet werden, jedoch soll nur ein Teil desselben behandelt werden. Der Stoff ist ein unendlicher, die syphilitischen Veränderungen befallen ja alle Teile des menschlichen Körpers, ja stellen auf einigen derselben sogar eine oder die Haupterkrankungsform dar. Zu dieser enormen Ausdehnung des Gesamt-Themas, welches sich über alle Spezial-Zweige medizinischer Wissenschaft erstreckt und in diese hineinragt, kommt zum Teil aus letzterem Grunde auf vielen Gebieten eine enorme Spezial-Literatur. Um Vollständigkeit zu erreichen, einen Sammelbericht zusammenzustellen, welches alle sich mit der Syphilis und deren Pathologie beschäftigenden Abhandlungen aufzählen, besprechen und kritisch aneinander reihen wollte, wäre hierzu also eine unendliche Zeit notwendig und es würde den hier zu Gebote stehenden Raum bei weitem überschreiten. Auch ist die Arbeit noch dadurch erschwert, dass in viele klinische Arbeiten nur einzelne pathologische Beobachtungen eingeflochten sind, welche also erst herauszuschälen sind, und ferner, dass bei der wenig charakteristischen Struktur syphilitischer Veränderungen makroskopisch und mikroskopisch viele Fälle nur mit Vorbehalt als syphilitische bezeichnet werden und es auch dem Nachlesenden sehr häufig nicht möglich ist, ein eigenes Urteil zu gewinnen.

Aus diesen Gründen habe ich mir nach zwei Seiten hin Beschränkung auferlegt, zunächst was die Umgrenzung des Stoffes in toto anbelangt. Ich habe lediglich die akquirierte Syphilis in Betracht gezogen, die kongenitale aber ganz beiseite gelassen. Diese soll voraussichtlich im nächsten Jahr für sich behandelt werden. Ferner habe ich auch in das, also allein hier behandelte Gebiet der erworbenen Lues diejenige der Sinnesorgane und insbesondere des Auges nicht einbezogen, weil ihre Erforschung auf diesem Gebiete, für das sie ja besonders wichtig ist, zu sehr Spezialisten-Eigentum ist und zudem dies Gebiet in diesen Ergebnissen für sich ausführlich bearbeitet wird. Ferner habe ich alle diejenigen Erkrankungen nicht in Betracht gezogen, welche nicht direkt syphilitischer Natur sind, sondern nur mehr indirekt mit ihr zusammenhängen. Ich rechne insbesondere hierher alle Missbildungen, ferner aber auch Erkrankungsformen, wie die amyloide Degeneration und dergleichen. In dem behandeltem Gebiete nun habe ich wiederum diejenigen Teile, welche schon der äusseren Untersuchung zugänglich sind und somit vor allem in ihren makroskopischen Erscheinungsformen mehr in das Gebiet des Klinikers gehören, weniger eingehend behandelt, als die anderen Organsysteme; besonders bei diesen, aber überhaupt in dem Gesamtgebiet habe ich die makrosko-

pische Seite der syphilitischen Veränderungen weniger genau bearbeitet, die mikroskopische in den Vordergrund gestellt.

In diesem also begrenzten Gebiet habe ich nun auch in jedem Einzelabschnitt nicht die gesamte Literatur angezogen, vielmehr stets nur einen grösseren Teil derselben und wie es mir scheint, im allgemeinen die wichtigeren, auf manchem Gebiet auch nur die neueren Arbeiten zusammengestellt. Eine Vollständigkeit war ja doch aus den eingangs erwähnten Gründen nicht möglich. Eine Reihe von Abhandlungen habe ich auch in die jedem einzelnen Abschnitt voran geschickte Literatur-Zusammenstellung zwar eingereiht, sie aber, wenn mir dies nicht von besonderem Werte erschien im Texte nicht besonders besprochen.

Sehr viele Arbeiten wurden an ihrem Originalort nachgelesen, andere konnten nur in Referaten, besonders in dermatologischen Zeitschriften nachgeschlagen werden. Ich gliederte mein Gesamtgebiet den einzelnen Organsystemen etc. entsprechend in eine Reihe von Abteilungen, deren Reihenfolge die folgende ist:

1. Primäraffekt und Syphilide (Haut) nebst Veränderungen der Lymphgefässe und Lymphdrüsen.
2. Gummata im allgemeinen betrachtet.
3. Syphilitische Veränderungen der Knochen etc.
4. " " der Muskeln.
5. " " des Herzens.
6. " " der Gefässe.
7. " " der Gehirngefässe.
8. " " des Gehirns und Rückenmarks.
9. " " der Atmungsorgane.
10. " " des Magendarmkanals nebst Leber und Pankreas.
11. " " der Harnorgane.
12. " " der männlichen Geschlechtsorgane.
13. " " der weiblichen Geschlechtsorgane.
14. " " der Plazenta.
15. " " des Blutes.
16. " " der Milz.

1. Haut, Lymphgefässe und Lymphdrüsen.

Literatur.

1. **Audry**, Annal. de Dermat. 1890, 2.
2. **Auspitz**, Wiener med. Jahrb. 1864. S. 20.
3. **Auspitz** und **Unna**, Archiv für Dermat. 1877. Bd. 9. S. 107.

4. v. Baerensprung, Char.-Ann. 1860. S. 139.
4a. Derselbe, Deutsche Klinik 1858. IV, 17.
5. Balzer, Sem. méd. 1887.
5a. Derselbe, France méd., I. III. 1888.
6. Balzer et Reblaub, Annal. de Dermat. et de Syph. 1889.
7. Basereau, Traité des malad. syphil.
8. de Bendmann et Claude, Annal. de Dermat. 1896.
9. v. Biesiadecki, Sitzungsber. der K. K. Akad. der Wiss. Wien, II. Abteil. 1867. S. 14.
9a. Derselbe, Untersuchungen aus dem path. Institut zu Krakau. 1872.
10. Birch-Hirschfeld, Lehrb. der spez. Path.
11. Brunelle, Thèse de Lille. 1889.
12. Bumm, Archiv für Dermat. 1883. Bd. 15.
13. Caspary, Archiv für Dermat. 1876. Bd. III. S. 45.
14. Cornil, Leçons sur la Syphilis. Paris 1879.
14a. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1879. Nr. 37.
15. Cornil, Archiv für Dermat. 1879.
16. Darier, Annales de Dermat. et de Syph. 1889. S. 198.
17. Ehrmann, Wiener klin. Rundschau 1886.
17a. Derselbe, Kongress der Deutschen dermat. Gesellsch., Prag 1889.
17b. Derselbe, Kongress der Deutschen dermat. Gesellsch., Breslau 1893.
17c. Derselbe, Bibl. med. D. II. H. 6. 1896.
17d. Derselbe, K. K. Gesellsch. der Ärzte, Wien 1897.
17e. Derselbe, Wiener klin. Rundschau 1897. Nr. 25.
17f. Derselbe, Archiv für Dermat. 1898. Bd. 43. S. 171.
17g. Derselbe, Archiv für Dermat. 1899. Bd. 48. S. 256.
17h. Derselbe, Internat. Dermatologen-Kongress, Paris 1901.
17i. Derselbe, Archiv für Dermat. 1903. Bd. 68. S. 3.
18. Eichhorst, Virchows Archiv 1893. Bd. 131. S. 568.
19. Fick, Monatsh. für prakt. Dermat. Bd. 40.
20. Finger, Archiv für Dermat. 1882. Bd. 14. S. 21.
21. Fournier, Arch. génér. de méd. Sept. 1889.
22. Gambrini, Giorn. ital. delle mal. ven. e delle pelle 1879.
23. Geigel, Virchows Archiv 1854. Bd. 7. S. 219.
24. Giovannini, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle 1889. Nr. 4.
24a. Derselbe, Monatsh. für prakt. Dermat. 1893. 16. S. 157.
25. Gold, Wiener med. Presse 1893.
26. Grazianski, Russk. med. 1886. Nr. 12, 13, 14.
27. Griffini, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1875.
28. Guttmann, Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 47.
29. Hahn, Deutsche med. Wochenschr. 1892. S. 69.
30. Hjelmman, Dermat. Zeitschr. 1897.
30a. Derselbe, Dermat. Zeitschr. 1898.
30b. Derselbe, Archiv für Dermat. Bd. 45. S. 57.
31. Horowitz und v. Zeissl, Wiener med. Presse 1897. Nr. 24.
32. Hummel, Annal. de Dermat. et de Syph. 1901. S. 781.
33. Jadassohn, Verhandl. der Schles. Gesellsch. für vaterländ. Kultur 1894.
33a. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1894.
34. Jonitescu, Annal. de Dermat. 1903. S. 457.
35. Kaposi, Pathologie und Therapie der Syphilis. Stuttgart, Enke. 1891.
36. Koch, Archiv für Dermat. 1895.
37. Koulneff, Thèse. Paris 1889.
38. Krzystalowicz, Monatsh. für prakt. Dermat. 1901. Bd. 33. S. 5 u. 6.
38a. Derselbe, Monatsh. für prakt. Derm. 1901. Bd. 33.
39. Lancereaux, Traité de la Syph.

40. Lang, Vorlesungen über Pathologie und Therapie der Syphilis. II. Aufl. Wiesbaden 1896. S. 116.
40a. Derselbe, Wiener med. Presse 1888. Nr. 50.
41. Loewenbach, Arch. für Dermat. 1899. Bd. 48. S. 71 u. 221.
42. De Luca, Lo Sperimentale 1878.
43. Lustgarten, Wiener med. Presse 1890. Nr. 26—28.
44. Majew, Wratsch 1889. Nr. 48 u. 51.
45. Marcuse, Archiv für Dermat. Bd. 63. H. 1.
46. Mauriac, Annal. de Derm. 1880, 1881.
47. Meissner, Naturf.-Versamml. 1900.
48. Michaelis, Zeitschr. der Gesellsch. der Ärzte Wiens 1860. Nr. 4.
49. Michelson, Virchows Archiv 1889. Bd. 118. S. 556.
50. Mibelli, Monatsh. für prakt. Dermat. Bd. 30.
51. Monin, Thèse de Lille 1889.
52. Mracek, Archiv für Dermat. 1881. Bd. 13. S. 47.
53. Neisser, Ziemssens Handbuch 1883.
53a. Derselbe, Vierteljahrsschr. für Dermat. u. Syph. 1883.
54. Neumann, Sitzungber. der K. Akad. der Wissensch. Wien 1861.
54a. Derselbe, Allgem. Wiener med. Ztg. 1892.
54b. Derselbe, Dermat. Zeitschr. 1898. Bd. 5.
54c. Derselbe, Archiv für Dermat. 1885. Bd. 17. S. 234.
54d. Derselbe, Syphilis. Nothnagels Spez. Path. u. Therapie Bd. 23. Wien 1899. II. Aufl.
54e. Derselbe, Wiener klin. Wochenschr. 1894. Nr. 14.
55. Nivet, Annal. de Dermat. et Syph. 1887.
56. Obraszow, Petersburger med. Wochenschr. 1881. Nr. 30.
57. Omelschenko, Russ. Zeitschr. für Dermat. Bd. I. H. 8.
58. Oppenheimer, Archiv für Dermat. 1891. Bd. 23. S. 361.
59. Orth, Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie.
60. Otis, Journ. of Syphil. July 1871.
61. Pasini, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle 1904. fasc. 4.
62. Petersen, Monatsh. f. prakt. Derm. 1888. Jg. 1. S. 109.
63. Petters, Archiv für Dermat. 1872. Bd. 4. S. 351.
64. Philippson, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle 1894. IV.
65. Pinner, Berliner klin. Wochenschr. 1888. Nr. 7.
66. Pokrowsky, Medicin Obosrenje 1902. Nr. 8.
67. Quincke, Deutsch. Archiv für klin. Med. Bd. 77. H. 1.
68. Ricord, Traité de mal. vén. Paris 1864.
69. Rieder, Sitzungsber. Bonn 1897. Bd. 35.
69a. Derselbe, Deutsche med Wochenschr. 1898. S. 142.
70. Riehl, Wiener med. Jahrbuch 1884.
71. Rindfleisch, Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre. Leipzig 1873. Aufl. III. S. 93.
72. Robin et Marchal, Mém. prés. à l'Acad. d. sc. 2. X. 1846.
73. Rollet, Syphil. dict. encycl. d. sc. méd. 1884.
74. Rumpf, Kongress für innere Medizin. Wiesbaden 1886. p. 201.
75. Saintin, Thèse de Nancy 1884.
76. Salle, Thèse. Paris 1884.
77. Sanguineta, Clin. derm. di Genova 1888/89.
78. Schrötter, Wiener klin. Wochenschr. 1890. S. 738.
79. Sowinski, Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 153.
80. Sternberg, Zeitschr. für Heilkunde 1898.
81. Tanturri, Gaz. des hôpit. 1866.
82. Taylor, Med. News 1890.

83. Thorel, Virchows Archiv 158. S. 271.
84. Unna, Histopathie der Hautkrankheiten. Berlin 1894.
84a. Derselbe, Archiv f. Derm. 1878. Bd. 10. S. 453.
85. Unna und Tommasoli, Dermat. Studien 1890.
86. Vajda, Archiv f. Derm. 7. S. 449.
86a. Derselbe, Archiv für Dermat. 1876. Bd. 8. S. 639.
87. Verson, Virchows Archiv 1869. Bd. 45. S. 117.
88. Virchow, Geschwülste.
88a. Derselbe, Konst.-syphil. Affektionen.
89. Wagner, E., Archiv der Heilkunde 1863.
90. Ward, Lancet 1902. II. S. 604.
91. Derselbe, The prim. lesion of S. Brit. med. Journ. 1896. 24. X.
92. Wredensky, Inaug.-Diss. Petersburg 1892.
93. Westenhöffer, Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 463.
94. v. Zeissl, Lehrbuch. Stuttgart 1882. Aufl. IV. S. 358.
94a. Derselbe, Wiener med. Presse 1894.
94b. Derselbe, Wiener med. Wochenschr. 1902. Nr. 20.

Über die Histologie der Initialsklerose, welche bekanntlich die Syphilis einleitet, ist nicht allzuviel auszusagen. Das makroskopische Bild derselben ist da klinisch naturgemäss leicht zugänglich, mehr in dieses Gebiet gehörend und in unzähligen klinischen Abhandlungen bis in alle Details und in alle seltenen Abarten niedergelegt. Trotzdem ist es wohl bekannt, dass dieser Primäreaffekt makroskopisch nicht völlig charakteristisch ist, so dass in gar manchem Falle die Entscheidung, ob einfaches Ulcus oder syphilitisches vorliegt, nicht sicher zu fällen, und eventuell sekundären Erscheinungen zu überlassen ist. Ebenso bietet nun auch mikroskopisch diese Initialsklerose und primäres syphilitisches Ulcus kein absolut charakteristisches histologisches Bild. Die frühere Zeit, in welcher man durch Exstirpation derselben die weitere Konstituierung der Syphilis verhindern zu können hoffte, bot zur histologischen Untersuchung mehr Gelegenheit, als die heutige, da dies nur selten noch geschieht.

Es handelt sich bei der Initialsklerose um eine Durchsetzung des Gewebes mit sehr zahlreichen Rundzellen, ganz besonders um die Wandung kranker Gefässe herum, die Endothelien der Gefässe wuchern und werden abgestossen. Die Gefässe werden eng, obliterieren. Aus dem neu gebildeten Granulationsgewebe bildet sich Bindegewebe, welches später sklerosiert. Infolge der behinderten Ernährung tritt regressive Metamorphose ein. Virchow (88) stellte den Primäraffekt der ihn zusammensetzenden Elemente wegen dem Gummiknoten gleich.

Robin und Marchal (72) hatten die Einlagerungen von fibroplastischen Kernen und Körperchen in eine amorphe Zwischensubstanz angenommen und so die Härte erklären wollen. Michaelis (48) nimmt eine Bindegewebsneubildung an, welche am Rande des Schankers um diesen eine Kapsel darstellen soll. v. Baerensprung (4) erwähnt Bindegewebskörperchen mit Kernen in einer formlosen Zwischensubstanz. Ricord (68) betont, dass bei der Induration ein Erguss von plastischer Lymphe mit-

wirke; Verson (87) beschreibt die Exsudatzellen und das sich neu bildende Bindegewebe.

Auch Auspitz (2) beschäftigte sich mit dieser Zellinfiltration des Papillarkörpers und Korium, welche im harten Schanker ihren Ausdruck findet.

v. Biesiadecki (9) fand die Lymphgefässe erweitert, mit Exsudatzellen und besonders Flüssigkeit gefüllt; bei der regressiven Metamorphose zerfallen die Rundzellen und das Rete Malpighii fettig. Es kommt durch oberflächliches Gangrän und eiterige Einschmelzung zur Geschwürsbildung. Manchmal ist die Kutis derb, narbenartig, atrophisch. Die Härte des Schankers soll ferner auf einer Trockenheit der Gewebe infolge Verdickung der Gefässe beruhen. Ähnlich beschreibt Caspary (13) die Infiltration etc., sowie die Erweiterung der Lymphwege.

Auspitz-Unna (3) beschäftigten sich 1877 genauer mit der „Anatomie der syphilitischen Initialsklerose.“ Sie und ebenso Kaposi (35) betonen dass der Anfang des harten und weichen Schankers sich entspräche, dass dann aber das zweite Stadium für den letzteren charakteristisch sei, nämlich die Hypertrophie des fibrillären Bindegewebes, während dasselbe bei ersterem locker bleibe. Beim syphilitischen Ulcus hypertrophiert auch die Epidermis, wird durch Granulationsherde zerklüftet, und sendet tiefe Ausläufer hinab, nicht aber beim venerischen Geschwür. Die Härte des Schankers führen Auspitz und Unna nicht wie Biesiadecki auf Trockenheit der Gewebe, sondern nur auf die Sklerosierung der Cutis und die Epidermisveränderung, besonders aber auf erstere zurück. Die Lymphgefässe sind von vornherein weit, die — weit wichtigeren — Blutgefässe zeigen Veränderungen der Wände, die Verengerung aber erst in späteren Stadien.

Unna (84) hat dann noch später den Bau und das Wesen des Primär-Affektes genau besprochen. Nach seiner Schilderung besteht der fibrilläre Bestandteil der Kutis, der hypertrophiert und so die Härte des Schankers bedingt, aus reinem Kollagen. Die infiltrierenden Zellen sind Plasmazellen. Bei der Initialsklerose durchsetzen sich diese Fibrome und Plasmome besonders innig. Ausser den Plasmazellen finden sich hypertrophische Bindegewebszellen, vor allem auch die „Spinnenzellen“ und vereinzelt Mastzellen. Die Endarteritis obliterans syphilitica geht von den Vasa vasorum aus, sonst, wo solche nicht vorhanden, von der Adventitia. So schwinden die Lymphspalten um die Gefässe und durch fibrilläre Hypertrophie der Bindegewebsbündel der Adventitia und des benachbarten Gewebes entsteht ein sklerotisches Gefässpaket. Im Gegensatz zu Virchow betont Unna die Unterschiede der Initialsklerose gegenüber dem Hautgummi, wenn letzteres auch ersterem an der gleichen Stelle folgen kann. Unna hat auch die Abheilung des

Primäraffektes genau beschrieben und hierbei das Auftreten von Riesenzellen betont, die er auf die Teilung und Verschmelzung von Plasmazellen bezieht, auf der Höhe der Erkrankung der Primärsklerose aber stets vermisste.

In einer russischen Dissertation bringt Wredensky (92) Beiträge zum Bau der Primärsklerose. Er bespricht besonders die Veränderungen der Gefässe und Nerven an der Hand von 12 Fällen.

Er konstatierte ausser den proliferativen Prozessen in den Gefässen auch eine hyaline Degeneration derselben. Diese schreitet von der Media zur Intima fort und befällt kleine Arterien und Venen sowie Kapillaren. Die so veränderten Gefässe finden sich besonders im äusseren Teile der Sklerose und treten kurz vor den sekundären Symptomen auf. Im weichen Schanker finden sich solche Veränderungen der Gefässe nicht. Die Nerven der Initialsklerose zeigten Infiltration des Neurilemms, des Epi- und Perineuriums mehr als des Endoneuriums.

Lang (40) betont die endoarteritischen und endophlebitischen Veränderungen der Initialsklerose und vermisst entsprechende an den oft erweiterten Lymphgefässen.

Über interessante histologische Befunde berichtet Ehrmann (17g) in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft vom 22. Februar 1899. Er injizierte die exzidierten Sklerosen sofort mit Berliner Blau. Es fand sich ein oberflächliches Netz von Kapillaren im erodierten Teil; die zuführenden Arterien, wie abführenden Venen sind verengt, die Kapillaren daher erweitert; so kommt es zum Austritt von Blutkörperchen, von Blutfarbstoff und so zur Färbung des Belages. Am Rande der Erosion ist das Epithel hypertrophisch, die Papille mit ihren Blut- und Lymphgefässen vergrössert. Über die Veränderungen der Lymphgefässe soll noch später berichtet werden.

Rieder (69) wandte die Weigertsche Färbung auf elastische Fasern vor deren öffentlicher Bekanntgabe an, und erzielte damit, wie in syphilitischen Mastdarmgeschwüren, so auch in Untersuchungen anderer Gegenden schöne Resultate. Er demonstrierte, dass auch im primären Ulcus die Lymphgefässe und Venen zuerst erkranken, die Arterien erst später. Die Venen obliterieren durch Endo-, Meso- und Periphlebitis auch hier. Besonders diese Endovaskulitis, meist mit Epitheloidzellen im Innern, liess sich stets nachweisen. Ähniche Verhältnisse bieten die Lymphgefässe, ja oft diese zu allererst. Sehr schnell bildet sich neues Bindegewebe, in dem kleine, mit roten Blutkörperchen gefüllte Kapillaren auftreten. Der Prozess schreitet von der Kutis durch die grösseren Lymphgefässe und Venen ins subkutane Gewebe hinab und gelangt so zu den regionären Lymphdrüsen (siehe weiter unten).

Für gewöhnlich verschwindet die an Stelle des primären Ulcus getretene indurierte Narbe vollständig wieder. Nach Ward (90) des-

wegen, weil sich nun die Gewebszellen allmählich gegen die Toxine der (hypothetischen) Syphilis-Mikroben gefestigt haben und so letztere vernichten.

Leloir und sein Schüler Monin (51) hingegen geben an, dass der harte Schanker der Haut wie der der Schleimhaut sehr oft (in 46 unter 100 Fällen) eine kleine Narbe zurücklässt. Auch keloidartige Narben, die Monin histologisch genau beschreibt, können entstehen. Unna erwähnt histologisch untersuchte, nach Heilung der Initialsklerose zurückgebliebene kleine Knötchen. Hjelmman (30a), welcher sich ebenfalls mit der Persistenz der histologischen Gewebsveränderungen bei Syphilis beschäftigte, untersuchte 13 Fälle 1 bis 15 Monate nach der klinischen Heilung der Schanker. Stets fand er noch Rundzelleninfiltrationen in der Pars papillaris und in den tieferen Kutisschichten, gewöhnlich nur in Form von Herden, besonders um die Gefässe, welche besonders in ihrer Adventitia Verdickungen aufwiesen. Mit Ausnahme von drei Fällen glaubt Hjelmann, diese Veränderungen stets als Residuen des Primäraffektes ansehen zu dürfen, besonders wegen der Beziehungen der Infiltrate zu den Gefässen und der Veränderungen dieser letzteren selbst.

Von besonderer Bedeutung ist nun die Weiterverbreitung des syphilischen Virus von dem Primäraffekt aus. Hauptsächlich sind die Lymphgefässe hierbei beteiligt. Bildet sich doch der sogenannte Lymphgefässstrang bald aus und ist doch das erste syphilitische Zeichen nach der Initialsklerose das Auftreten der indolenten regionären Lymphdrüsenschwellungen. Aus der Wichtigkeit der Propagation des hypothetischen syphilitischen Virus leitet sich die grosse Zahl der diese Weiterverbreitung betreffenden Arbeiten ab.

Neumann (54d) beschreibt die derben Stränge, welche zu den Lymphdrüsen hinziehen, besonders genau. Meist sind sie median am Penis über den Arterien und der Vena dorsalis, aber oberflächlicher zu finden. Die Stränge ziehen bis zur Symphyse und von da bisweilen bogenförmig bis zu der betreffenden Lymphdrüse. Kleine Knötchen sind besonders an der Symphyse, wo ein diffuses Lymphgeflecht gelegen ist, eingeschaltet.

Bassereau (7) fand in diesen Lymphgefässsträngen die Blutgefässe intakt, die Wandungen der Lymphgefässe verdickt. Verson (87) beschreibt letztere als in faseriges Bindegewebe umgebildete, mit kleinen zelligen Infiltrationen durchsetzte Stränge. Auch die Gefässe zeigen Wucherungen der Adventitia. v. Biesiadecki (9) fand in den Lymphgefässen fibrinöse Gerinnsel, Lymphozyten und Endothelwucherung in der Lymphgefässwandung und zwar in ihren sämtlichen Schichten und um die Blutgefässe Wucherung von Rundzellen.

Auspitz und Unna (3) lassen die Induration des Lymphstranges in Analogie mit der Initialsklerose auf einer Bindegewebsinduration

die von der Adventitia der Blutgefässe ihren Ursprung nimmt, beruhen. Die Zuführung des Stranges zur nächsten Lymphdrüse und die Annahme, dass dieses Virus zunächst allein auf dem Lymphwege weiter geleitet wird, halten sie für nicht bewiesen. Neumann schliesst aus seinen Untersuchungen dagegen mit Sicherheit, dass die in Rede stehenden Stränge wirkliche Lymphgefässstränge darstellen, während die Blutgefässe bei dem Prozess unbeteiligt sind. Auf diese Weise werde das Virus nur durch das Lymphgefässsystem weitertransportiert, wodurch eine allgemeine Infektion eine Zeitlang hintangehalten werde.

Kouluef f (37), welcher fünf solcher Stränge histologisch untersuchte, sieht im Gegensatz zu dieser Anschauung diese nicht als Lymphgefässe, sondern als durch Endo- und Periphlebitis syphilitica veränderte Venen an. So soll es sich also hier schon um eine Gefässerkrankung handeln und da somit der harte Schanker schon das erste Symptom einer Allgemeininfektion darstellte, wäre es erklärt, warum die Exzision solcher nichts nützt.

Ausgedehnte Untersuchungen stammen von Ehrmann (17g). Bei seinen schon besprochenen Injektionen frisch exstirpierter Initialsklerosen mit Berliner Blau fand er, dass zweifelsohne die Lymphgefässe zum grössten Teil die Achse für das Infiltrat der Stränge abgeben. Am besten ist dies bei Färbung auf elastische Fasern festzustellen. Die Infiltratzellen schieben sich entweder zwischen die Endothelien und das darunter gelegene Netz elastischer Fasern ein oder liegen letzterem aussen knotig auf. Wahrscheinlich reizt das in den Lymphgefässen befindliche Virus die umspinnenden Blutkapillarnetze chemotaktisch zur Exsudation. In den knotigen Anschwellungen der Lymphgefässstränge, den „Bubonuli“ fand Ehrmann in der Mitte das Kapillarnetz untergegangen und hier im Zentrum eine Erweichung nicht im Sinne einer Nekrose, sondern als Verfettungszustand, somit als Zeichen von Resorptions- und Reparationsvorgängen. Manche Lymphgefässe solcher Bubonuli — und ebenso solche der Sklerose selbst — fand Ehrmann mit Leukozyten prall angefüllt; doch lässt er es unentschieden, ob dies mit der Resorption zusammenhängt oder auf das Virus selbst zu beziehen ist.

Horowitz und v. Zeissl (31) stellten ebenfalls mittelst Injektion die Wege der Lymphgefässe hier klar. v. Zeissl, welcher diese Lymphgefässstränge als ein im ganzen seltenes Leiden bezeichnet, beschreibt sie anatomisch in ähnlichem Sinne. Solche Lymphangitiden, die zur Anlötung des Lymphstranges an die Haut führen können, kommen zuweilen auch in späteren Stadien der Syphilis vor.

In seiner letzten, den ersten durch das syphilitische Virus gesetzten Veränderung gewidmeten ausführlichen Abhandlung fasst Ehrmann (17i) seine Ergebnisse folgendermassen zusammen:

1. Die ersten Veränderungen betreffen die Gewebsinterstitien an der Eintrittsstelle des Virus, in welchen eine reichliche Neubildung kapillarer Blutgefässe der Infektion vorangeht und sie begleitet. Man muss also annehmen, dass das Virus zunächst in den Gewebsspalten vorwärts schreitet.

2. Die nächstfolgende Veränderung ist, dass die subkapillaren und die kapillaren Lymphgefässe, welche von der durch Infiltration der Lymphspalten entstandenen Induration ausgehen, in einen mit neugebildeten Blutkapillaren durchsetzten Infiltrationsmantel eingeschlossen werden; zugleich zeigt sich im subendothelialen Gewebe dieser Lymphgefässe ein inneres Infiltrat, welches man erst bei genauer Untersuchung der elastischen Fasern mit Sicherheit differenzieren kann. Ausserdem findet man auch noch Infiltrate in dem Bindegewebe bezw. Lymphspalten um infarzierte Lymphkapillaren des subkutanen Gewebes, glatte Muskelfasern, Nerven, Pacinische Körperchen usw."

Die Bubonuli usw. beschreibt Ehrmann, wie schon aus seinen früheren Arbeiten zitiert. Die Infarzierung der Lymphspalten fasst auch er als Schutzvorrichtung gegen das Vordringen des Virus auf. F. Koch (36) fand die Bubonuli aus Plasmazellen und Riesenzellen bestehend und vergleicht sie gummösen Prozessen. In seinen Fällen lag Erweichung vor.

Rieder (69) fand auch hier (s. oben) in diesen Strängen die Venen und Lymphgefässe, besonders letztere beteiligt und zwar in der ganzen Breite ihrer Wandung; aussen schliesst sich massige Bindegewebsentwickelung an, welche die Härte des Stranges verursacht.

So gelangt nun das Virus zu den Lymphdrüsen um diese zu verändern und es kommt so zu den syphilitischen Lymphdrüsengeschwülsten.

Virchow (88 a), dessen Untersuchungen gerade auch hier die ersten grundlegenden waren, nahm an, dass von syphilitischen Geschwüren aus das Virus durch Lymphgefässe den regionären Lymphdrüsen zugeführt und, indem hier eine Art Filtrationseinrichtung für die Lymphe eingeschaltet sei, in diesen zurückgehalten werde. Erst mit den sekundären Veränderungen der Lymphdrüse breite sich das Gift weiter aus. v. Zeissl (94) trat dieser Ansicht entgegen. Neumann (54d) teilt, wie schon aus den obigen auf den Lymphgefässstrom bezüglichen Schilderungen seiner Ansicht hervorgeht, die Virchowsche Ansicht in ihrem ersten Teil, betont aber, dass von den Lymphdrüsengeschwülsten aus auch ohne deren Zerfall das Syphiliskontagium weiterverbreitet wird.

Virchow (88 a) unterscheidet drei Stadien der syphilitischer Bubonen: zunächst ein irritatives, kongestives, hyperämisches, sodann ein markiges auf Zellhyperplasie beruhendes und zuletzt das käsige mit Verfettung einhergehende. Die Bubonen liessen sich somit den ähnlich verlaufenden Gummata vergleichen. Letztere Ansicht teilt Neumann ebenfalls, Vajda nahm eine genaue histologische Untersuchung der Bubonen vor. Die Kapillaren dieser sollen intakt bleiben bzw. sich passiv verhalten, in den Lymphgängen und Alveolen Anhäufung von Zellen und

zwar Wanderzellen stattfinden. Die Proliferationserscheinungen von seiten des Retikulums und der Gefässe seien weit geringer. Charakteristisch für Lues sei nur die Gesamtheit der Vorgänge, nicht ein einzelnes Bild. Vajda (86) nimmt ähnlich wie Virchow, 2 Stadien an, zunächst ein markiges, während er das zweite, da er die Verkäsung leugnet, als das der „Relaxation" bezeichnet.

Cornil (14, 15) erwähnt in seinen Studien über die pathologische Anatomie der Syphilis auch die syphilitischen Adenitiden. Er sah Schwellung und Vermehrung der Sinus-Zellen, sowie gleichzeitig Sklerosierung des bindegewebigen Gerüstes.

Rindfleisch (71) führt die Induration nicht auf diese letztere, sondern auf die Produktion neuer Zeller in allen Teilen der Drüse zurück. Fettmetamorphose und Resorption folge gewöhnlich, selten Verkäsung und Verkalkung.

Neumann (54d) dagegen weist wiederum auf die Verdickung der Bindegewebszüge und ihre Durchsetzung mit Spindelzellen hin; die endothelialen Zellen der Lymphsinus sind vergrössert, enthalten oft mehrere Kerne. Von diesen erwähnt auch Birch-Hirschfeld (10), dass sie an Zahl zunehmen und die Follikularzellen verdrängen können.

Obraszow (56) fand die Drüsenkapsel, die von ihr ausgehenden Trabekel und das feine Retikulum der Lymphdrüse verdickt, sowie eine Vermehrung der Lymphkörperchen in den Follikeln und Lymphsinus. Einige Zellen enthalten mehrere Kerne, andere sind aufgequollen. Die Blutgefässwände der Lymphdrüsen sind verdickt.

Rieder (69) fand seinen übrigen Untersuchungen entsprechend auch bei den syphilitischen Bubonen eine Endophlebitis und Lymphangitis (manchmal mit Bildung kleiner Gummata) im Vordergrunde stehen. Sehr häufig war diese eine obliterierende. In der Lymphdrüse, wie um dieselbe, fand sich Neubildung von Zellen und schnell anschliessend von Bindegewebe. Das um die Lymphdrüsen gelegene subkutane Fettgewebe wies Venensklerose auf.

Auf atypische syphilitische Lymph-Adenitiden lenkte Leloir und sein Schüler Brunelle (11) die Aufmerksamkeit. Sie kommen in allen drei Stadien der Erkrankung vor.

Wir sehen somit aus alledem, dass die gewöhnlichen syphilitischen Bubonen wenig Charakteristisches in ihrem Bau haben. Die meisten Untersucher entfernen sich in ihren Ergebnissen nicht sehr weit voneinander.

Sind nun diese Lymphdrüsenschwellungen in dem Frühstadium der Syphilis überaus häufig, so ist dies keineswegs mit den tertiären gummösen Lymphomen der Fall.

Nach Loewenbachs (41) Zitat fand Fournier unter 3429 Fällen aus dem Spätstadium die Lymphdrüsen nie, Greder unter 557 Fällen dieselben nur einmal als Sitz von Gummiknoten. Andere Lehrbücher, wie die von Neumann (54d), Orth (59), Lancereaux (39) etc. erwähnen oder besprechen sie. Klinisch werden sie in einer Reihe von Arbeiten, so von Lustgarten (43), Zeissl (94b), Guttmann (28), geschildert.

Nach Virchow und Neumann bilden sie anatomisch gegenüber den Lymphomen des primären und sekundären Stadiums keine Besonderheiten, da ja diese Autoren, wie oben erwähnt, die gewöhnlichen Lymphome den Gummiknoten im allgemeinen sehr ähnlich finden, und Virchow überhaupt histologisch keinen Unterschied zwischen sekundären und tertiären Lymphdrüsenerkrankungen feststellen konnte. Sanguineta (77) und Risso konstatierten an einem solchen Lymphdrüsengumma der Inguinalgegend Anhäufungen leukozytärer Elemente, sowie vor allem Verdickungen der Arterien- und Venenwandungen mit Veränderung bezw. Obliteration des Lumens. Diese echte Endo- und Periarteritis obliterans — wenn sie auch nicht allein für Syphilis charakteristisch sei — soll doch diese gummöse Form der Drüsenaffektion beweisen und von der Adenopathie des sekundären Stadiums, bei der auch Obliteration der Gefässe durch leukozytäre Thrombose vorkomme, trennen.

Ein exstirpiertes tertiäres Gummi der Axillarlymphdrüsen beschrieb Loewenbach (41) genau. Er gibt eine äusserst ausführliche Differentialdiagnose mikroskopisch besonders gegen das Lymphosarkom hin. Es fanden sich grosse von den Endothelien der Lymphwege abstammende epitheloide Zellen und aus diesen hervorgehend auffallend grosse Zellen oft mit vielen sehr grossen Kernen. Ferner sehr zahlreiche neugebildete elastische Fasern (welche Loewenbach unter anderem veranlassten, ein Sarkom auszuschliessen) und an verschiedenen Arterien die noch zu besprechende Heubnersche Endarteritis obliterans. Diese Lymphome standen dem Sternbergschen eigenartigen tuberkulösen Lymphom sehr nahe, unterschieden sich aber — und auch dies wies auf ihren syphilitischen Ursprung hin — durch die Tendenz zur bindegewebigen Schwielenbildung von diesem.

Sanguineta (77) und Loewenbach (41) betonen also die Gefässveränderung dieser Lymphome mehr als dies bei denen der früheren Periode der Syphilis geschieht und hierin mag ein — nach Analogie der anderen tertiären Bilder leicht zu verstehender —, wohl mehr gradueller, Unterschied bestehen.

Öfters werden gummöse Lymphdrüsenveränderungen in den viszeralen Lymphdrüsen festgestellt als in den den eigentlichen Bubonen als Sitz dienenden subkutanen Lymphdrüsen. Solche beschrieben vor allem Lancereaux (39) und Cornil (14) — welche auch hier (in retroperitonealen und bronchialen Lymphdrüsen) die Hauptbeteiligung der

Endothelien an der zelligen Hyperplasie betonten — sowie ferner Quincke (67). Letzterer leitet gummöse Veränderungen des Mesenteriums, Retroperitonealraumes und der Porta hepatis von solchen der mesenterialen Lymphdrüsen ab.

In anderer mehr indirekter Weise erkrankt die Lymphdrüse in späteren Stadien der Syphilis, indem sie amyloid entartet. Dies ist aber sicher kein direkt syphilitischer Prozess, sondern, wie schon Virchow betonte, als Teilerscheinung einer allgemeinen amyloiden Degeneration anzusehen, zu welcher sehr chronische Syphiliserkrankungen führen. Hierauf soll in diesem, nur den direkt durch die Syphilis an sich bedingten Veränderungen gewidmeten Aufsatz nicht eingegangen werden.

Die Lymphdrüsenaffektionen hängen auch eng mit Blutveränderungen zusammen, wie sie sich ebenfalls bei Syphilis finden; von diesen wird noch später die Rede sein.

Kehren wir nun zu den syphilitischen Veränderungen der Haut zurück, aber nicht der ersten Wirkung des syphilitischen Kontagiums, dem Primäraffekt, sondern zu den später in dem sogenannten sekundären Stadium die Haut befallenden syphilitischen Erkrankungen, den Syphiliden.

Ihre makroskopische Beschaffenheit, welche ebenfalls mehr den Praktiker angeht und ihm auch direkt zugänglich ist, lässt sie in eine grössere Reihe von Formen einteilen. Hier soll nur von den wichtigsten mikroskopischen Untersuchungen die Rede sein.

Das makulöse Syphilid beschreibt v. Biesiadecki (9) folgendermassen: „Die Wand der Kapillargefässe (ist) mit zahlreichen nach innen und aussen prominierenden Kernen versehen, überdies von einer stellenweise unterbrochenen Reihe von Zellen umgeben. Diese Zellen gleichen an Grösse und Beschaffenheit den weissen Blutkörperchen oder den bei Dermatitis das Gewebe durchsetzenden Zellen. Sie liegen um das Gefäss in einem lichten Raum, der nach aussen von einer deutlichen Kontur umgeben ist.“ In den grösseren Gefässen weist die Adventitia Rundzellen und Spindelzellen auf, am deutlichsten in den zur Papille ziehenden Gefässen. Diese sind verengt, die Kapillaren der Papille erweitert. Kaposi (35) schliesst sich diesen Untersuchungen ganz an und betont noch die Wichtigkeit der Gefässwandwucherungen. Auch die Bindegewebszellen fand er in Proliferation.

Neumann (54) hebt noch eine starke Rundzelleninfiltration um den Haarbalg, die Talgdrüsen und Schweissdrüsen hervor. Am Haarbalg kommen auch ebenso wie bei Lichen ruber und Prurigo kolbenförmige Ausbuchtungen vor. Die Steigerung der Funktion dieser Drüsen zugleich mit Abgabebehinderung des Sekretes macht sich auch klinisch bemerkbar. Spindelförmige Zellen, sowie Verschluss und zystische Er-

weiterung der Ausführungsgänge wiesen sogar auf dauernde Veränderungen hin. Ein Teil der Exsudatzellen ist pigmentiert. Im Papillarkörper geht ein der Resorption der proliferierenden Zellen vorangehender molekularer Zerfall vor sich, während der tiefere Abschnitt der Kutis normal bleibt.

Ehrmann (17 g) betont auch, dass bei den Syphiliden nur die Gefässe der Grundstock des Infiltrates sind. Die sekundären Syphilide sind auf die Verzweigungen eines kleineren oder grösseren Gefässstämmchens — im Gegensatz zur Initialsklerose — beschränkt. Nach Hjelmman (30 b) finden sich Zellinfiltrationen auch noch mindestens einen Monat nach dem vollständigen Schwinden des Exanthems vor.

Unna (84) hebt speziell für die Roseola granulata die herdförmige Anhäufung von Plasmazellen hervor — neben einer kleinen Zahl von Spindelzellen und Leukozyten — so dass also hier schon alle Übergänge zum eigentlichen papulösen Syphilid zu finden seien.

Eine syphilitische Papel stellt sich nach Kaposi (35) als das Resultat einer die Papillarschicht und die obere Schicht des Koriums seitlich und in der Tiefe treffenden, ziemlich scharf abgesetzten Zellinfiltration dar. Sie ähneln Neubildungen wie bei Lupus am meisten. De Luca (42) betont die Beziehungen der Papel zu Hautgefässen; durch Veränderungen der Gefässlumina komme es zu feinkörniger, dem Käse ähnlicher regressiver Metamorphose. Neumann (54) fügte dem Bau der syphilitischen Papel noch ein, dass auch die tiefer gelegenen Gefässe, Hautfollikel, Schweissdrüsen, Haarbälge und Talgdrüsen erkranken. Auch die Bindegewebszellen des subkutanen Fettgewebes sind verändert. In älteren Papeln finden sich neben den runden, auch spindelförmige Exsudatzellen, sowie Riesenzellen und Pigment. Die Grenze zwischen Kutis und Rete Malpighii schwindet immer mehr, indem Wucherungen auch in letztere eindringen und die Zellen desselben ersetzen. Nur die verhornten Zellen liegen darüber. Werden auch sie abgestossen, so kommt es zu Krustenbildung.

Bei Lichen syphiliticus findet Griffini (27) Riesenzellen mit peripheren Kernen und Fortsätzen, daneben lymphoide und epitheloide Zellen. Das Grundgerüst bilden die Kutisfasern, zahlreiche Wanderzellen infiltrieren auch die Umgebung. Ähnliches fand auch Michelson (49). Neumann (54) sah auch hier Rundzellen um Haarbalg, Schweiss- und Talgdrüsen. Auch er erwähnt die Riesenzellen. Diese letzteren, sowie Plasmazellen — die hier besonders charakteristisch seien — betont auch Kaposi (35).

Unter der Bezeichnung Syphilides pilaires beschreibt Jonitescu (34) eine bestimmte Form klein-papulöser Syphilide, bei der die spezi-

fische Infiltration die Follikel umgibt. Hier finden sich meist Plasmazellen, ferner vereinzelte Riesenzellen und am Rande auch Mastzellen.

Auch das grosspapulöse Syphilid bezw. die Tubercula cutanea verhalten sich nach den Beschreibungen von Neumann (54) ähnlich: Infiltration um die Haarbälge, Talg- und Schweissdrüsen und Follikel, das Rete ganz durchdringend. Die Blutgefässschlingen sind erweitert, die Papillen vergrössert. In Papille und oberen Kutislagen pigmenthaltige und pigmentfreie Proliferationszellen. In der Papillarschicht auch zahlreiche Riesenzellen, die tieferen Kutisschichten ohne Infiltrate nur verdichtet. Für die lentikuläre Papel gibt Neumann (54d), der auch Untersuchungen von Kaposi, Auspitz, Cornil und de Luca bespricht, das anatomische Substrat folgendermassen an: Die Papel beruht auf einer Zellenwucherung, ausgehend von den vergrösserten Papillen und der oberen Kutislage aber auch von den tieferen Schichten dieser. Die hierbei auftretenden Zellen scheinen Unnas Plasmazellen zu entsprechen. Auch die Bindegewebszellen des subkutanen Fettgewebes wuchern, es bilden sich zahlreiche Riesenzellen. Grosse Zellen, besonders im Papillarkörper, enthalten das in späteren Zeiten eisenfreie Pigment. Allmählich dringt auch hier die Wucherung in das Rete Malpighii ein und kann so nach Abstossung der verhornten Zellen als Kruste zutage treten.

Die ersten wichtigen Untersuchungen über die nässende Papel, welche vor allem auch ihre Gefässveränderung feststellten, stammen von Biesiadecki (9) und Vajda (86a). Sie weist nach den ziemlich übereinstimmenden Schilderungen Kaposis (35) und Neumanns (54d) ebenfalls eine die Papillarschicht und das Korium durchsetzende event. tiefer reichende Zellinfiltration auf, welche gegen das normale Gewebe ziemlich scharf abgesetzt ist. Die Papillen sind bedeutend vergrössert, die Schleimschicht stark verbreitert, die Grenzen beider meist ziemlich scharf. Die das Rete durchwuchernden Zellen bilden mit den Zellen dieses und den nekrotischen Zellen den die nässende Papel auszeichnenden Belag. Dieser stösst sich ab, das Epithel regeneriert sich, die Proliferationen in der Kutis aber bleiben zurück. Kaposi betont, dass die kondylomatöse Wucherung nur einen „akzessorischen Zustand der Papel“ darstellt (besonders starke Wucherung des Stratum papillare) und sich von dem spitzen, nichtsyphilitischen Kondylom eben durch die auch der syphilitischen Papel zugehörende Zellinfiltration der Papillarbasis und des Koriums unterscheidet.

Pinner (65), der unter Neumann arbeitete, beschreibt auch „als hauptsächlich charakteristische Merkmale des breiten Kondyloms die kleinzellige Infiltration des Koriums und der Papillen, die Veränderungen der Epidermis und den, nach Abheilung dieser Affektion, eine gewisse

Zeit hindurch zurückbleibenden Schwund des Pigmentes." Auf einzelne Punkte, wie Gefässveränderungen und einzelne Zellformen geht Pinner genau ein. Hjelmman (30b) fand auch bei den papulösen Syphiliden stets noch Residuen der Zellinfiltrationen — zum Teil Plasmazellen — selbst noch nach einem Jahre. In diesen fanden sich auch zahlreiche Mastzellen.

Die pustulösen Syphilide weisen ähnliche Verhältnisse auf wie die papulösen. Es zeigt sich aber an der Mündung der Haarbälge und Talgdrüsen ein Eiterpunkt (Neumann) (54d). Hummel (32) untersuchte zwei Fälle von papulo-pustulo-krustösem Syphilid mit maligner Lues. Mikroskopisch konstatierte er eine Infiltration, bestehend aus epitheloiden, hyperplastischen Bindegewebszellen, Riesenzellen und polynukleären Leukozyten und bezieht den schnellen Übergang zur pustulösen Form besonders auf Endarteritis proliferans.

Ausdrücklich sei noch auf Unnas (84) Beschreibung all dieser Syphilide in seinem Lehrbuch hingewiesen.

Gehen wir nun zu den in späteren Zeiten auftretenden subkutanen Gummata über, so haben hier wie an anderen Orten manche Autoren, so vor allem E. Wagner (89), für sie Charakteristika als spezifisch beschreiben wollen, andere solche aber in Abrede und diese Bildungen den Tuberkeln — so z. B. v. Bärensprung (4a) — oder Lupus, Skrofulose etc. — z. B. Auspitz (2) — an die Seite gestellt. Kaposi (35) betont, dass Bau und Gesamteinrichtung des Knotens charakteristischer sei als dessen einzelne Elemente. Alles zusammengenommen gibt den Charakter des Gumma „der immerhin gegenüber den ähnlichen aber aus anderen Ursachen hervorgegangenen Gebilden eigentümlich genannt werden kann." Virchow (88a) weist auf die histologische Übereinstimmung zwischen breitem Kondylom und Gummiknoten, Kaposi und ähnlich Neumann (54d) auf diejenige der letzteren mit dem Lichen syphiliticus hin. Es handelt sich um ein Granulationsgewebe, welches zentral beginnender regressiver Metamorphose anheimfällt. Im Gegensatz zu Rindfleisch (71) betont Kaposi (35) scharf, dass es nicht der periphere Teil des Gummiknotens selbst ist, der zu Bindegewebe, zur Narbe wird, sondern dass — wie dies auch Virchow beschrieben — solche Bindegewebskapseln nur ein Produkt der reaktiven chronischen Entzündung des umgebenden Gewebes seien. Philippson (64) betrachtet die Venen als Ausgangspunkt dieser subkutanen Gummiknoten, während die Arterien zunächst unbeteiligt bleiben. Da das Gummi der Haut, bei dem man eine hochliegende kutane und eine subkutane Form unterscheidet — s. z. B. die Abbildung in Kaufmanns Lehrbuch — dem anderer Organe entspricht, werden wir bei solchen auf dasselbe noch häufig zurückkommen und können hier auf weitere

Mitteilungen von Angaben dieses betreffend verzichten. Nur die Definition Unnas (84), die er von den Hautgummis gibt, wollen wir hier reproduzieren. Es sind nach ihm: „tertiäre Syphilide, welche in irregulärer Weise ohne Anlehnung an den Gefässbaum der Haut von einzelnen Punkten konzentrisch wachsen, peripherisch von verdicktem kollagenem Gewebe eingeschlossen sind und zentral aus besonders kleinen Plasmazellen bestehen, die allmählich degenerieren und schliesslich zu weissgelben festen Herden eintrocknen oder zu graugelben oder gelbrötlichen Massen erweichen.“

Ehrmann (17g) hat eine zusammenfassende Darstellung der pathologischen Anatomie der Syphilide gegeben (1897 Wiener klinische Rundschau). Diese knüpfen an Veränderungen der Gefässe an. Die makulosen Syphilide zeigen Erweiterungen dieser mit geringer Zellvermehrung, letztere (längs den Gefässen) überwiegt bei den papulösen Syphiliden. Die Epidermis zeigt Veränderungen, indem die Zellen sich vergrössern, polynukleäre Leukozyten einwandern und sich Mitosen finden. Bei Lichen syphiliticus und Rupia kommt es zu Nekrose des Papillarkörpers, zu molekulärem Zerfall. Sehr genau beschäftigte sich mit der Histologie der Syphilide auch Kryzstallowicz (38). Aus seinen Ergebnissen führe ich nur an, dass er für alle Syphilide zusammen gegenüber anderen Hauterkrankungen die sich um die Blutgefässe lagernden aus Plasmazellen und Spongioblasten bestehenden Infiltrate als Hauptcharakteristikum anführt. Riesenzellen fand Kryzstallowicz unter den Frühformen nur bei der syphilitischen Akne und Lichen, sonst in den Knötchen und Gummen des Sätstadiums. Mastzellen fanden sich stets. Das Kollagen und elastische Gewebe ist nicht zerstört, — ausser bei den mit Nekrose verlaufenden Formen — sondern nur auseinander geschoben. Die Hautdrüsen sind am Prozess aktiv nicht beteiligt. Die Gefässe fand Kryzstallowicz im Frühstadium zwar durch Infiltrate verengt, aber erst im Spätstadium obliteriert. Die Veränderungen der Epidermis sind sekundärer Natur, Komplikationen gleichzusetzen.

Auch über die Pigmentverhältnisse der Haut bei syphilitischen Erkrankungen existieren eine Reihe interessanter Abhandlungen. Neisser (53a) bezieht die Leucopathia syphilitica auf eine Vermehrung der Rete Malpighii Zellen, welche so schnell vor sich gehe, dass das Pigment gleichzeitig mit den untersten Zellschichten nach aussen herausgeschafft werde, während ein Ersatz desselben aus den Blutgefässen der Kutis in ausreichendem Masse nicht alsobald eintreten könne. Riehl (70) bestreitet diese Erklärung und nimmt einen retrograden Transport aus der Epidermis zu Blutgefässen mittelst chromatophorer Wanderzellen an. Neumann (54d) erklärt das Leucoderma

dadurch, dass die Epidermis sich abgestossen und die neugebildete Epidermis kein Pigment aufgenommen habe. In der Kutis bleiben noch längere Zeit braun pigmentierte Zellen zurück. Ferner stellt Neumann (54a) fest, dass das in Exsudatzellen eingeschlossene Pigment einer raschen Resorption fähig ist, das im Bindegewebe eingelagerte aber ein bleibendes Depositum darstellt. Auf letzteres sind die im Gegensatz zum Leucoderma syphiliticum stehenden nach Syphilisaffektionen der Haut bestehen bleibenden Überpigmentierungen zu beziehen. Neumann geht noch auf die Riesenzellen, die sich bei dieser Veränderung finden, genauer ein.

Bizzozero, Köster, Griffini, Heubner, Browicz, Brodowski, von Baumgarten, Jadassohn, K. Herxheimer waren es vor allem, die solche in syphilitischen Produkten verschiedenster Art fanden. v. Baumgarten aber bezieht in späteren Publikationen diese Riesenzellen nicht auf die Syphilis selbst, sondern auf Mischinfektion mit Tuberkulose (s. später).

Tanturri (81) sieht das Wesentliche in Pigmentvermehrung der dunkleren Partien; zu ähnlichem Resultat kam Saintin (75).

Majew (44) konstatierte unter 488 Fällen sekundärer Syphilis das Pigment-Syphilid 28 mal und zwar $2^1/_2$—5 Monate nach Erscheinen der primären Geschwüre. Die dunkel gefärbten Stellen zeigen die Malpighische Schicht verdickt, Pigment in und zwischen den Zellen. In der Papillarschicht fanden sich auch pigmentführende Zellen. An den hellen Flecken zeigte sich im Gegensatz hierzu die Epidermis verdünnt, besonders hochgradig im Zentrum. Die Gefässe waren hier fast leer. Majew (44) bezeichnet so die Pigmentsyphilis als spezifische chronische Entzündung, deren Folge die Zirkulationsstörung und Pigmenteinlagerung ist. Es folgt sodann die Obliteration der Gefässe und Resorption des Pigments. So entstehen die leukodermatischen Flecke. Auch Unna (84) bestätigt die zellige Infiltration.

Audry (1) beschreibt ausgebreitete Pigmentsyphilis bei einem 19 jährigen Mädchen, das ein Jahr nach der Infektion starb. Mikroskopisch fand sich das aus Körnchen bestehende Pigment im basalen Teile des Rete Malpighii, im Papillarkörper und weiter abwärts in der Kutis. Von einer Infiltration oder Gefässveränderung war nichts mehr nachzuweisen. Hjelmman (30) untersuchte von 10 Fällen die leukodermatischen Partien mikroskopisch.

Er fand den Pigmentgehalt in den Papillen und im Stratum subpapillare geringer als in den Basalzellen der Epidermis. Die leukodermatische Partie war in toto bedeutend pigmentärmer als normale Haut. Umgekehrt war in den an die Flecken anstossenden Hautpartien die Kutis pigmentreicher als das Rete. Das Pigment lag hier in den Papillen und im Stratum subpapillare besonders um Gefässe. In den leukodermatischen Flecken ist die Epidermis verdünnt, das Rete schmäler, die Zapfen abgeflacht. In dieser Zone finden sich weniger Gefässe als in der hyperpigmentierten.

Hjelmman (30) schliesst aus alledem, dass das Pigment härmatogenen Ursprunges ist und in der Kutis entsteht. Das Leukoderma kann sich an ein syphilitisches Exanthem anschliessen. Es gibt aber auch davon unabhängig eine primäre diffuse Hyperpigmentation, eine echte Pigmentsyphilis, wahrscheinlich neurotischer Natur. Sekundär kann sich infolge Obliteration und Atrophie der Gefässe Depigmentation anschliessen, so dass solche Stellen nun auch histologisch den nach Erythem und Papeln entstandenen durchaus gleichen können.

Die genauesten Angaben auf diesem Gebiete stammen von Ehrmann (54c u. d). Er bezeichnet zu den Bindegewebszellen gehörende, aber frühzeitig von den gewöhnlichen Bindegewebszellen differenzierte Pigmentzellen als „Melanoblasten". Am besten färbt man mit Methylenblau. An solchen Stellen nun, wo die „Melanoblasten" gelegen sind, d. h. also an dunkelfarbigen Stellen hinterlassen papulöse Syphilide melanotische Pigmentierung. „Es ist mithin auch die Entwickelung des melanotischen Pigmentes bei der Syphilis abhängig vom Vorhandensein der Melanoblasten; wo diese nicht vorhanden sind, kann wohl eine gelbliche Tingierung der Syphilide während ihres Bestehens stattfinden, es kann auch eine rostbraune Verfärbung mit Bildung von Hämosiderin infolge von Hämorrhagien entstehen, aber kein melanotisches Pigment, keine braune Pigmentierung." Bei Serienschnitten von 12 Leukodermafällen fanden sich die Melanoblasten im Korion vermehrt und vergrössert. Bei grossen Flecken war dies nur am Rande der Fall, in der Mitte dagegen fehlten sie oder waren spärlich und klein. Dies letztere Verhältnis zeigen auch die breiten Kondylome. Bei diesen ist der Schwund des Pigments schrittweise zu verfolgen, die Melanoblasten zerfallen dabei. Auch in der Epidermis liegen Pigmentzellen, die von den Kutismelanoblasten abzuleiten sind. Sie erleiden dieselben Schicksale wie jene, aber die Pigmentabgabe an die Epidermiszellen hört früher als die Pigmentbildung in der Kutis auf. Auch Veränderungen der Epidermiszellen selbst — die sich in Verlust ihrer Faserung äussern — bei breitem Kondylom und der krustösen Papel machen diese unfähig, aus den zwischen ihnen liegenden Melanoblasten Pigment aufzunehmen.

Dass die anatomischen Veränderungen der Haut nach Ablauf der klinischen Erscheinungen noch lange Zeit bestehen bleiben, hat Neumann (54d) und vor allem an einem grossen eigens zu diesem Zweck untersuchten Material Hjelmman (30b) bewiesen. Seine Angaben sind schon bei den einzelnen Syphilidformen erwähnt. Diese Befunde erklären das Eintreten örtlicher Rezidive, sowie das Auftreten tertiärer Formen gerade an den Stellen, welche im rezenten Stadium syphilitische

Effloreszenzen trugen — wie auch Neumann einen derartigen Fall beschreibt — und mahnen zu eingreifendster Therapie.

Fick (19) beschrieb das histologische Bild einer frischen Narbe nach einem papulo-tuberösen Syphilid. Bemerkenswert war der Befund von epitheloiden Zellen um und in zahlreichen Lymphgefässen und zwar entstanden diese offenbar aus Bindegewebszellen der Intima und Adventitia.

In sehr seltenen Fällen kann es auch nach sekundärer Syphilis zu sogenannter zirkumskripter Atrophie der Haut kommen.

Solche Fälle beschrieben Nivet (55) und Balzer (5), welcher die Flecken und Falten auf Zerrung des Bindegewebes und Zerreissung elastischer Fasern infolge Austrittes der Leukozyten und der mit dieser verbundenen Ernährungs-Behinderung bezieht. Ferner Oppenheimer (58); letzterer untersuchte zwei solcher Faltenbildungen. Er konnte zwar starke kleinzellige Infiltrationen der Kutis, besonders der Papillarschicht ganz besonders in der Umgebung der Gefässe nachweisen, eine Atrophie irgend eines Hautabschnittes fand er aber nicht. Oppenheimer erklärt die makroskopisch auffallenden atrophisch erscheinenden Stellen mit einer „durch Dehnung und Zerrung entstandenen Verdünnung des Bindegewebes".

Mibelli (50) beobachtete eine syphilitische Hautatrophie in Form kleiner Herde (Maculae atrophicae).

Histologisch war das Leistensystem unregelmässig, die unteren interpapillaren Fortsätze verdünnt und undeutlich. Die Kollagenfasern waren im Zentrum der Plaques nicht zusammenhängend, es fand sich Infiltration um die Blutgefässe, die elastischen Fasern waren sehr verdünnt. Manche Kollagenfasern boten basophile Reaktion. Mibelli glaubt, dass das Nervensystem bei der Entstehung dieser Maculae eine Rolle spielt.

Erwähnt werden soll hier noch die Ähnlichkeit, welche zwischen syphilitischen Veränderungen der Haut und der Tuberkulose derselben bestehen kann. Solche Fälle veröffentlichten z. B. Griffini (27), Michelson (49), Fabry (s. nächster Abschn.), Jadassohn (33), K. Herxheimer (s. nächster Abschn.) u. a. Griffini (27) fand bei Lichen syphiliticus Knötchen mit Riesenzellen. Michelson (49) und Fabry färbten in einem Fall auf Tuberkelbazillen, fanden aber solche nicht. (Eine Mischinfektion wird hier allerdings im ersten Falle von Baumgarten, im letzten Falle vom Beschreiber des Falles selbst, gestützt auf eine Äusserung Ribberts angenommen). Jadassohn (33) beschreibt ein eigenartiges, in Form von Knötchen auftretendes Syphilid. Diese zeigten zwar durchaus tuberkulöse Struktur (Epitheloid- und Langhanssche Riesenzellen), erwiesen sich aber bei Übertragungen auf Meerschweinchen in Übereinstimmung mit dem klinischen Bilde als nicht tuberkulös. Sie involvierten sich wieder. K. Herxheimer hat ebenfalls syphilitische Produkte der Haut mit ganz der Tuberkulose gleichender Struktur beschrieben. Es handelte sich um multiple subkutane Gummen, welche epitheloide Zellen und Riesenzellen mit wandständigen

Kernen aufwiesen, von denen aber 25 Schnitte auf Tuberkelbazillen untersucht, solche nicht darstellten. Arseniktherapie liess binnen kurzem fast alle Knötchen verschwinden.

Ich entsinne mich auch einer Untersuchung, in der kleine Partikelchen auf die Frage geprüft werden sollten, ob tuberkulöse oder syphilitische Granulationen vorlagen. Es bestand zunächst eine dem Tuberkel durchaus gleichende Struktur mit epitheloiden und Riesenzellen, Verkäsung war nicht vorhanden. Da ich trotzdem einen gewissen Verdacht auf Syphilis nicht unterdrücken konnte, färbte ich mit der Weigertschen Farbflüssigkeit für elastische Fasern. Es fand sich dass eine Phlebitis obliterans in ausserordentlich hohem Grade vorhanden war, so dass ich nun erst recht und mit grösserer Zuversicht Syphilis annahm. Ich färbte nun zu sichererer Unterscheidung sehr zahlreiche Schnitte auf Tuberkelbazillen und fand endlich — nachdem eine grosse Reihe von Schnitten solche nicht ergeben — in eine Zelle eingeschlossen, einen einzelnen Bacillus, welcher den vorliegenden Fall im Sinne einer Tuberkulose entschied. Es hätte ja wohl ausser Tuberkulose auch Syphilis bestehen können, jedoch da die Endophlebitis auch der Tuberkulose zugehören kann, lag zu einer derartigen Annahme kein Anhaltspunkt mehr vor. Man kann aus einem solchen Beispiele ersehen, wie wenig charakteristisch die syphilitischen Veränderungen histologisch zu sein brauchen, wie schwierig und zeitraubend daher gerade mikroskopisch eine sichere Entscheidung und besonders Abgrenzung gegen die Tuberkulose hin sein kann, eine Frage, welche ja für die Therapie eingreifende Bedeutung häufig gewinnt.

Als „syphilitische Liodermie“ beschrieb Finger (20) einen Fall, bei dem im tertiären Stadium die Haut eine durch Atrophie und Schrumpfung des Bindegewebes entstandene Glätte und Straffheit, sowie Verdünnung aufwies und diese Veränderung auf eine syphilitische Erkrankung zu beziehen war.

Mikroskopisch fanden sich vier verschiedene Stadien. Es handelt sich um einen diffusen chronischen Infiltrationsprozess der Kutis, der diese in ihrer ganzen Breite, ja auch das Rete ergreift und von den Gefässen ausgeht. Später entstehen Spindelzellen und ein neues Kutislager, welches aber stark schrumpft. Hierin treten Gefässektasien und Spalträume (wohl durch Ödeme verursacht) auf, eine Folge der durch die Kompression der Blutkapillaren bewirkten Rückstauung des Blutes. Auch Nachschübe treten auf.

Auch disseminierte Hautgangrän kommt auf syphilitischer Basis vor. Passini (61) untersuchte von einem solchen Falle einen Herd auf Serienschnitten und fand die Hautveränderung von einer Phlebitis proliferans abhängig, welche das ganze Venennetz der Haut befallen hatte. Die Arterien wurden erst viel später von der Entzündung ergriffen. Die Gangränherde heilten durch Narbenbildung.

Um eine primäre Venenveränderung handelte es sich auch bei einer von Marcuse (46) histologisch untersuchten Hauterkrankung, dem Erythema nodosum syphiliticum, wie es Mauriac (45), sodann de Beurmann und Claude (8) zwar beschrieben, deren Zugehörigkeit zur Syphilis aber noch bestritten wurde. Marcuse stellte nun fest, dass es sich bei einem exzidierten Knoten dieser Erkrankung um eine Phlebitis mit Übergang in eine zum Teil nekrobiotisch umgewandelte Granulationsgeschwulst mit den wesentlichsten Charakteren eines Gummiknotens handelte. Zu letzteren zeigt die Erkrankung auch alle möglichen Übergänge. Die Phlebitis proliferans und obliterans etc. ist der vorhandenen epitheloiden und Riesenzellen, sowie der Nekrose wegen als spezifisch anzusehen und in diesen Fällen der Syphilis zuzuzählen. Die Veränderung begann in der Intima der Vene. Die Wand dieser wies an einem Teile der Zirkumferenz eine gummös degenerierende Entzündung auf.

Hier sei nochmals an die Arbeiten, besonders Rieders (69) betreffs der Wichtigkeit der Venenveränderung für die verschiedenen Syphilisprozesse hingewiesen.

Was die Anhangsgebilde der Haut betrifft, so soll nur die Alopecia syphilitica hier erwähnt werden. Histologische Untersuchungen stammen von Darier (16) und besonders Giovannini (23). Er stellte einen Entzündungsprozess fest, der die Follikel besonders an ihrem unteren Ende befällt und den er als Folliculitis pilaris profunda bezeichnet. Die dadurch herbeigeführten regressiven Veränderungen bringen das Haar zum Ausfallen. Die Alopecia syphilitica steht histologisch der areata sehr nahe.

Ganz einzig in ihrer Art sind die Untersuchungen Omelschenkos (57), die wir hier noch anreihen wollen. Er hatte Gelegenheit, die Organe eines Selbstmörders, der im Beginne der zweiten Inkubationsperiode stand, mikroskopisch zu untersuchen. Es fanden sich Proliferation der Lymphozyten und fettige Degeneration besonders in den regionären Lymphdrüsen und in der Milz, Verfettungen auch in der Leber, den Hoden, der Niere, ferner auch schon Anfänge periarteriitischer Prozesse, besonders in der Hirnrinde und Pia.

2. Gummiknoten im allgemeinen.

Literatur.

1. Askanazy, M., Verhandlgn. der Deutschen pathol. Gesellsch. Aachen 1900. S. 118.
2. Aufrecht, Deutsche Zeitschr. für prakt. Med. 1874. Nr. 26.
3. v. Baumgarten, P., Virchows Archiv. Bd. 97. S. 21.
3a. Derselbe, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1876. Nr. 45 und 1877. Nr. 22.
3b. Derselbe, Virchows Archiv. Bd. 76. S. 485. Verhandlgn. der Deutschen path. Gesellsch. Aachen 1900. S. 107.
4. Bizzozero, Zentralbl. 1873. Nr. 18.

5. Bradowski, Virchows Archiv. Bd. 63. S. 128.
6. Browicz, Zentralbl. f. d. ges. Wiss. 1877. Nr. 19.
7. Bruck, Inaug.-Dissertation. Würzburg 1895.
8. Brissaud, Progrès méd. 1881.
9. Cohn, M., Inaug.-Dissertation. Würzburg 1889.
10. Dötsch, Inaug.-Dissert. Jena 1896.
11. Eisenberg, Gazeta lekarska 1885. Nr. 29.
11a. Derselbe, Wiener klin. Wochenschr. 1886. Nr. 30, 31.
11c. Derselbe, Gazeta lekarska 1889. Nr. 39. u. 40.
11d. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1890. Nr. 6.
12. Evans, Americ. Journ. of the med. Sc. 1896. Vol. 112. Nr. 1. Juli.
13. Fabry, Archiv f. Derm. 1893. Bd. 25. S. 925; 1897. Bd. 38. S. 393.
14. Fournier, Bull. méd. 3. V. 1896; Journ. d. mal. cut. 1896. S. 368.
15. Grön, Tellaphefte til Norsk Mag. for Laeger 1897 (Oktober).
16. Griffini, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1875. Nr. 35.
16a. Derselbe, Arch. per le sc. med. 1878. VII. 3.
17. Grünwald, Inaug.-Dissert. München 1887.
18. v. Hansemann, Verhandlgn. der Deutschen path. Gesellsch. Aachen 1900. S. 117
19. Herxheimer, K., Archiv f. Derm. 1896. Bd. 37. S. 379.
20. Hochsinger, Wiener med. Blätter 1894. Nr. 20 u. 21.
20a. Derselbe, Verhandlgn. des IV. internat. Kongr. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 25. S. 101.
21. Jacobson, Archiv für Dermat. 1877. S. 399.
21a. Derselbe, Virchows Archiv Bd. 65. S. 120.
22. Jullien, Traité des malad. vénér. 1886. II. Edit. (S. 536).
23. Koch, F., Archiv für Dermat. 1895.
24. Langenbeck, Archiv für klin. Chir. 1881. S. 265.
25. Laschkewitsch, Archiv für Dermat. Bd. 6. S. 261.
26. Lesser, E., Dermat. Zeitschr. Bd. 11. H. 9. (Vortrag in der Berl. derm. Gesellsch. 5. VII. 1904.)
27. Lubarsch, Verhandlgn. der Deutschen path. Gesellsch. Aachen 1900. S. 118.
28. Malassez-Reclus, La Syphilis du testic. Paris 1882.
29. Marfan et Toupet, Annales de Dermat. 1890. S. 637.
30. Michelson, Virchows Archiv. 1889.
31. Morpurgo, Verhandlgn. der Deutschen pathol. Gesellsch. Aachen 1900. S. 118.
32. Neumann, J., Nothnagels Spez. Path. und Ther. 23.
33. Philippson, A., Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle Bd. 32. S. 409.
34. Proksch, Beiträge zur Geschichte der Syphilis. Hanstein, Bonn 1904.
35. Renaut, Revue prat. d. m. v. 1903. H. 1 u. 2.
35a. Derselbe, Phil. med. Journ. 17. I. 1903.
36. Schuchardt, Virchows Archiv Bd. 135. S. 394.
37. Unna, Archiv für Dermat. 1878. Bd. V.
38. Vallat, Virchows Archiv 1882. Bd. 89. S. 193.
39. Vandervelde et de Hemptiune, Journ. de med. de Bruxelles 1892.
40. Virchow, Deutsche Klinik 1858. Nr. 17, 21, 24, 27.
40a. Derselbe, Deutsche Klinik 1861. S. 24.
41. Ward, Lancet 16. u. 23. V. 1896.
42. Zeppenfeld, Inaug.-Dissert. Würzburg 1890.

Gehen wir nunmehr zu den Produkten des syphilitischen Spätstadiums und vor allem zu den markantesten, den Gummiknoten über. Der Bau dieser ist schon bei den Gummata der Haut und den gummösen Lymphomen kurz besprochen. Es ist schon darauf hingewiesen worden,

wie wenig Charakteristisches auch diese Granulationsgeschwülste schon den Beschreibungen Virchows nach haben, wie nahe sie in histologischer Hinsicht gerade nach ihm manchen Eruptionen des zweiten Stadiums stehen. Bei Besprechung der einzelnen Organe wird noch stets auf die Gummata zurückzukommen sein. So sollen hier nur einige Arbeiten über diese im allgemeinen angefügt werden.

Die Gummiknoten in ihrer Gesamtheit finden sich bei der tertiären Syphilis und zwar in einem grossen Prozentsatze derselben. Bei der Eigenart der Syphilis hat der Kliniker hierbei mehr Gelegenheit zu Statistiken als der pathologische Anatom.

Von solchen Zusammenstellungen sei nur erwähnt, dass Fournier (14) unter 4000 Fällen von Spätsyphilis in 6,8 % der Fälle Gummata fand. Grön (15) berechnete in einer Statistik von 3471 Syphilitikern 11,1 % gummös Affizierte und in einer sehr umfassenden statistischen Zusammenstellung von 36757 Syphilisfällen fand er 4340, d. h. 11,8 % mit Gummata behaftet. Die tertiäre Syphilis befällt nach seiner Zusammenstellung am häufigsten die Arterien. Von Organen sollen Nieren und Leber an erster Stelle stehen, Gehirn und Milz dann folgen.

Im einzelnen Falle weist ein Organ oft zahlreiche Gummata auf, besonders die Leber und es kombinieren sich häufig Gummata in mehreren oder gar in vielen Organen. Wie ausgedehnt solche sein können, dafür sei als Beispiel ein von Vandervelde und de Hemptiune (39) veröffentlichter Fall angeführt. Es fanden sich hier bei der Sektion einer seit 20 Jahren syphilitischen Frau kleine (bis erbsengrosse) Gummata in fast sämtlichen Organen, in den bronchialen Lymphdrüsen und auf den serösen Häuten.

Die Gummata haben sehr verschiedene Grösse von submiliaren bis zu als grosse Tumoren erscheinenden. Sie erreichen so Grössenverhältnisse, wie sie der Tuberkulose, auch der Konglomerationstuberkulose fast nie zukommen, sie können infolgedessen zu Verwechselungen mit Geschwülsten Veranlassung geben. Im Gehirn kommen bei Lues wie bei Tuberkulose sehr grosse, oft nur sehr schwer zu unterscheidende Gebilde vor. In der Leber sind grosse Gummiknoten relativ häufig, grosse Solitärtuberkel extrem selten. Dass gerade bei ausgedehnten und zahlreichen Gummata sich oft eine Amyloidose der Organe hinzugesellt, ist bei dem Wesen dieser leicht verständlich.

Martan und de Toupet (29) unterwarfen Gummiknoten der Haut, der Lunge und des Gehirns genauer mikroskopischer Untersuchung. Der Prozess soll mit einer Endo- und Periarteritis von der Intima oder Adventitia bezw. beiden ausgehend beginnen. Auf diese Weise obliterieren kleinere Gefässe vollständig. Infolge Ausdehnung der Entzündung, besonders aber als Folge der durch die veränderten Gefässe bedingten schlechten Ernährung, greift die Entzündung auf die Umgebung letzterer über. Es kommt infolge der Obliteration derselben später zu Morti-

fikation des Gewebes, bei oberflächlich gelegenen Gummen durch sekundäres Eindringen von Bakterien zum Zerfall. Die Arteritis und somit überhaupt tertiäre Veränderungen, beziehen die Verfasser nicht auf das Syphiliskontagium an sich — diese Gebilde sollen nicht mehr kontagiös sein — sondern auf eine, der Syphilis wie anderen infektiösen und toxischen, chronischen Erkrankungen eigene Dyskrasie. Leiten Marfan und de Toupet (29) die Gummiknotenbildung somit von Veränderungen der Arterien ab, so stellt Philippson (33), welcher die Histologie von Gummiknoten an der Hand subkutaner solcher studierte, die Venenveränderungen in den Vordergrund des histologischen Bildes. Von vorneherein, also ganz primär, soll eine proliferierende Endophlebitis der Venen bis zu 1 mm Durchmesser bestehen. Die Arterien sind seltener befallen. Es folgt nun eine Erkrankung der Umgebung der Venen — durch eine Verengung des Lumens dieser tritt Stauung und somit Häufung des Virus ein — und das Granulom bildet sich, indem sich Leukozyten und eventuell Zellen des Unterhautfettgewebes in grössere protoplasmareiche Zellen umwandeln. Es kommt in späteren Stadien zur Koagulationsnekrose und reaktiven Entzündung der Umgebung.

Evans (12) leitet die Bildung des Gummiknotens von Toxinen ab, also abweichend von Marfan und Toupets oben zitierter Anschauung von einem spezifischen Reize. Damit sich ein Gummiknoten in einem Organ ausbildet, muss letzteres nach Evans Vorstellung schlecht mit Blut versorgt sein. In demselben Sinne wirkt ein die Organe schwächendes anderes Moment disponierend für die Bildung der Knoten.

Renaut (35) betont, dass die Struktur eines Gummiknoten sich im Gegensatz zu eigentlichen Tumoren, ähnlich wie die Tuberkulose, stets nach dem Organgewebe, in dem es sich entwickelt, richte. Darum gäbe es keinen für das Gummi charakteristischen Bau. Das Wesen der syphilitischen Veränderungen — Initialsklerose, sekundäre, tertiäre und sogenannte parasyphilitische — bestehe besonders in einer obliterierenden Endarteritis, von Rundzelleninfiltration und Sklerosierung gefolgt.

Eingeschaltet sei hier noch eine phantastische, ausführliche Auseinandersetzung von Ward (41), der alle syphilitischen Veränderungen auf Toxine von Mikroben bezieht und hierauf einen ganzen Spekulationsbau aufrichtet. So müssen die Bakterien auch Sporen bilden können. Diese sollen irgendwo von fixen Bindegewebszellen aufgenommen werden. Durch ein äusseres Moment — Trauma oder dergl. sollen die Sporen wieder mobil werden, Kolonien mit Toxinen sich bilden und diese so die Gummata veranlassen.

Bei der Haut wurden schon Fälle von Syphiliden erwähnt, welche sich histologisch durchaus nicht von Tuberkuloseknötchen unterscheiden.

Es ist auch schon darauf hingewiesen worden, welche Schwierigkeiten dieser Unterscheidung auch an anderen Lokalitäten entstehen können. So beschreibt Unna (37) z. B. miliaren Tuberkeln mit zentraler Verkäsung durchaus gleichende Gummiknoten der Leber. Die Charakteristika, besonders die Unterschiede des Gummiknotens gegenüber der Tuberkulose, hat vor wenigen Jahren v. Baumgarten (3b) in einem Vortrage vor der Deutschen pathologischen Gesellschaft genau besprochen. Lassen wir zunächst die Riesenzellen hier ausser Betracht, so betont dieser Forscher, dass die Syphilome mehr aus den kleinen Zellen der normalen Wundgranulationen, der Tuberkel aber aus Epitheloidzellen besteht. Es treten Fibroblasten und faseriges Bindegewebe im Gummiknoten weit mehr als im Tuberkel hervor. Die Verkäsung tritt bei ersterem oft im Stadium dieser bindegewebigen Metamorphose auf, während im Tuberkel erst nach eingetretener Verkäsung während der Resorption des Käses neugebildetes Bindegewebe erscheint. Die gummöse Nekrose verläuft weit langsamer als sich der tuberkulöse Käse bildet. Durch erstere sieht man die ursprüngliche Kontour häufig noch wie durch einen Schleier erhalten. Ein weiterer Unterschied ist der, dass der Tuberkel gefässlos ist, während sich in den syphilitischen Wucherungen Blutgefässe bilden, welche selbst in der Nekrose noch lange erhalten bleiben. Diese Unterschiede also bestehen sicher zu Recht, aber doch kann die Differentialdiagnose sehr schwierig werden, nicht nur zwischen Syphilom und Tuberkulose, sondern auch zwischen ersterem und einfachen Granulationen etc., da eben die Gummiknoten, wie alle syphilitischen Wucherungen, so wenig Charakteristisches zu haben brauchen. So besteht noch heute zu Recht, was Virchow 1864 sagte: „Spezifische Elemente und ein so beständiger Bau, dass man in jedem Falle imstande wäre, daraus mit vollkommener Sicherheit die Diagnose zu bestimmen, sind meiner Ansicht nach auch in den Gummata nicht vorhanden."

Von einer besonderen Bedeutung nun und viel diskutiert ist die Frage der Riesenzellen. Nachdem diese eine Zeitlang als für Tuberkulose charakteristisch angesehen worden waren, wurden sie von ganz genau demselben Typus später auch in anders veränderten Geweben und ganz besonders eben bei Syphilis konstatiert. Jakobson (21) fand sie wohl zuerst im Gummiknoten, v. Baumgarten (2a) in mehreren Gummen des Hodens, ebenso später Brissaud (8) und Malassez (28) und Baumgarten ferner im Gummiknoten der Leber, Dura mater und der Adventitia und Media (nicht Intima) bei Gehirnarteriensyphilis, ferner in einer syphilitischen Tibiageschwulst. Brodowski (5) fand die Riesenzellen im Gumma des Herzens und der Bronchien, Browicz (6) ebenfalls in solchen des Herzens (besonders zahlreich) und des Kehlkopfes. Später wurden sie in zahllosen Fällen beschrieben, so in den

oben erwähnten der Haut, wo die Gummiknoten Tuberkeln durchaus ähnelten. Es seien nur noch folgende Beispiele angeführt: Eisenberg (11) fand die Riesenzellen in Gummen der Schwellkörper des Penis; Schuchardt (36) bei Tendovaginitis syphilitica; F. Koch (23) in den Bubonuli syphilitici (ein Teil der Riesenzellen soll von denen bei Tuberkulose unterscheidbar gewesen sein). Bruck (7) betont ebenfalls das Vorhandensein von Riesenzellen unter Epitheloidzellen in fünf Fällen von Hautsyphilis.

v. Baumgarten hat nun auf Grund weiterer Untersuchungen im Gegensatz zu seiner ersten eben zitierten Anschauung die Ansicht vertreten, dass Riesenzellen bei reiner Syphilis nicht vorkommen, sondern dass es sich hier stets höchstens um eine Mischinfektion, d. h. eine Kombination mit Tuberkulose handle. Dasselbe Organ, in welchem v. Baumgarten die Riesenzellen bei Syphilis zuerst gefunden, der Hoden, dient z. B. in seinem schon zitierten, dies Thema behandelnden Vortrag auch dieser seiner jetzigen Auffassung zur Stütze. Aber schon 1884 hat er an der Hand einer Gummigeschwulst der Milz diese Auffassung vertreten und seitdem mit wachsender Gewissheit verfochten.

v. Baumgarten (3b) gibt an, in den Fällen mit Riesenzellen, wenn auch das klinische und makroskopische anatomische Bild noch so sehr für Syphilis sprach, fast stets, wenn auch oft erst nach langem vergeblichem Suchen, Tuberkelbazillen gefunden zu haben. Ob in diesen Fällen reine Tuberkulose oder Syphilis und Tuberkulose vorliege, lässt sich mangels der Kenntnis des Syphiliserregers nicht sicher entscheiden.

„Schon eine einzige typische Langhanssche Riesenzelle neigt die Wagschale der Wahrscheinlichkeit zugunsten der Tuberkulose.“ In der sich an diesem Vortrag anschliessenden Diskussion stellte sich Askanazy etwa auf den gleichen Standpunkt. Marchand dagegen betonte, dass die Riesenzellen nicht als sicheres Kriterium der Tuberkulose anzusehen sind, da sie sich bei jeder Wundgranulation schon finden können. Auch v. Hansemann, Lubarsch, Morpurgo weisen darauf hin, dass zweifellos „tuberkulöse“ Riesenzellen in syphilitischen Affektionen vorkommen; so sah sie Morpurgo besonders zahlreich in einem Gummi der Rückenmuskeln, das sich auch bei zahlreichen Impfungen nicht als Tuberkulose erwies. Auch bei anderen infektiösen Granulationsgeschwülsten fanden sich dieselben Riesenzellen. So hat sie Weigert schon vor langem bei der Aktynomykose beschrieben und auch bei einfachen Fremdkörpern kann dieselbe Form von Riesenzellen zustande kommen und sie können sich somit der überwiegend vorherrschenden Meinung nach bei allen anulationen vorfinden.

Stellt man sich auf den Weigertschen Standpunkt, dass die Riesenzelle vom Langhansschen Typus mit den randständigen Kernen auf einer partiellen Zellnekrose beruht, so liegt ja auch eigentlich keinerlei Hindernis vor, die Bildung derselben ebenso bei der

Syphilis, wie bei der Tuberkulose anzunehmen. Die Bedingungen sind die gleichen, nur dass dort das Kontagium eine Voraussetzung, hier eine bekannte Tatsache und nachweisbar ist. Das syphilitische Virus muss ebensogut wie der Tuberkelbacillus teils als Fremdkörper, teils spezifisch wirkend zu der Riesenzellbildung infolge partieller Zellnekrose Veranlassung geben können. Stellt das Syphilom doch auch insofern ein Analogon des Tuberkels dar, als bei jenem ja auch die regressive Metamorphose der Verkäsung durchaus gleicht.

Die vielen Befunde von Riesenzellen in anscheinend rein syphilitischen Produkten zugleich mit derartigen Überlegungen scheinen nun allerdings entschieden dafür zu sprechen, dass die Riesenzelle mit wandständigen Kernen auch syphilitischen Veränderungen, besonders Gummen zukommen kann. In sehr zahlreichen Fällen, besonders älterer Zeit mögen naturgemäss aber auch Verwechslungen mit der Tuberkulose vorgekommen sein und gar oft mag es sich auch um Kombinationen der Syphilis und Tuberkulose handeln.

So beschreibt Bizzozero (4) Riesenzellen in einem syphilitischen Fussgeschwür, Köster in syphilitischem Ulcus der Nase, des Penis, des Darmes in Fällen, in denen auch Tuberkulose bestand, auf welche somit diese Riesenzellen zu beziehen sein mögen. Zwei ähnliche Fälle beschreibt Aufrecht (2). In einem Falle fanden sich neben syphilitischen Veränderungen Tuberkel des Peritoneums, im anderen neben ebensolchen Miliartuberkel des serösen Lederüberzuges. Der Referent im Archiv für Dermatologie fasst allerdings diese Tuberkel auch nicht als solche, sondern als Syphilisinfiltrate auf. Auch an vielen anderen Orten werden Kombinationen von Syphilis und Tuberkulose beobachtet; so sind sie z. B. im Kehlkopf von Schnitzler und Grünwald (17) beschrieben. In den Fällen des ersteren entwickelte sich die tuberkulöse Veränderung auf Grund der Syphilis. Grünwald betrachtet in seinen drei Fällen beide Prozesse als unabhängig entstanden. Andere Autoren, wie Eisenberg (11), nehmen für ihre Fälle an, dass eine alte Tuberkulose unter dem Einflusse der Syphilis sich besonders rapide entwickelte. Die syphilitischen Krankheitsprodukte sollen die Tuberkelbazillen anziehen, welche sich hier besonders gut entwickeln — sie wurden hier massenhaft nachgewiesen —; so soll die Mischinfektion entstehen. Das von Fabry (13) beschriebene Geschwür am Präputium, sah er als gemischte Tuberkulose mit Syphilis an. Dotsch (10) bespricht diese Kombination ebenfalls an der Hand eines Falles. Auch kongenitale Lues und Tuberkulose sollen sich kombinieren können. Hochsinger (20) sieht in seinen drei Beobachtungen auch die Tuberkulose als angeboren an, da es sich um früheste Lebensperioden — in einem Falle von $3^1/_2$ Wochen — handelte und die Tuberkulose schon sehr ausgebreitet war. Ein vollgültiger Beweis ist dies wohl noch nicht und auf jeden Fall sind solche Kombinationen schon der extrem seltenen kongenitalen Tuberkulose wegen äusserst selten. Dass sich aber einer kongenitalen Syphilis bei Infektionsgelegenheit sehr bald nach der Geburt Tuberkulose hinzugesellen und diese sich gerade in solchen Fällen rapide ausbreiten kann, ist leicht verständlich.

Wir sehen aus alledem, dass sich ebensowohl Tuberkulose mit Syphilis vergesellschaften kann, als Syphilis nachträglich mit tuberkulösen Veränderungen kombiniert auftreten kann. Manche Autoren legen mehr Gewicht auf die eine Reihenfolge, manche auf die andere.

In einer Reihe von Fällen ist auch besonders klinisch Kombination von Lues und Karzinom mitgeteilt worden. Bespricht doch schon v. Langenbeck (24) eine gummöse Infiltration der Zunge, an die sich ein mikroskopisch sicher gestelltes Karzinom anschloss. Erstere heilte, letzteres wuchs weiter. Die Verhältnisse liegen in diesen und vielen entsprechenden Fällen wohl ähnlich wie bei der Kombination von Lupus und Karzinom oder wie in den Fällen, wo sich an andere chronische Entzündungen oder Ulzerationen, z. B. Magengeschwür, Karzinom anschliesst. Der Epitheldefekt mag wenigstens einer der Gründe sein, der bei den Ersatzbestrebungen des Epithels in uns unbekannter Weise dieses zu schrankenlosem Wachstum führt oder er mag wenigstens als auslösendes Moment hierbei mitwirken. Auch andere Tumoren sind zusammen mit syphilitischen Veränderungen beschrieben worden. So untersuchte Cohn (9) ein Endotheliom, dessen Mitte durchaus einem Gummiknoten entsprach — es fanden sich auch andere syphilitische Veränderungen. Cohn glaubt, dass ein Gummiknoten bestanden habe, und unter dessen chronisch entzündlichem „Reiz" das Endotheliom entstanden sei.

Wir haben bisher die in allen Stadien der Syphilis im äusseren Integument gesetzten Veränderungen, also die Haupteingangspforte, den Primäraffekt, die sekundären und tertiären Produkte der Syphilis an der Haut besprochen, ferner die Veränderungen des späteren Stadiums — die Gummata — im allgemeinen kennen gelernt. Wir gehen nunmehr zu den syphilitischen Veränderungen der anderen Systeme und Organe des menschlichen Körpers über und beginnen hier mit dem Bewegungsapparat. Dass auch hier noch die Zahl der klinischen Beobachtungen die pathologischen Untersuchungen bei weitem überwiegt, liegt auf der Hand.

3. Knochen etc.

Literatur.

1. Abukow, Wratsch 1891. Nr. 44.
2. Alesandi Benedicti Anatomia Argentorati 1528. Lib. I. cap. 6. pag. 14.
3. Beck, Virchows Archiv 1883. Bd. 94. S. 369.
4. Bernard et Cloquet, Encyclop. des sc. méd. Repert. génér. de ces sc. au XIX. siècle.
5. Bergh, Archiv f. Derm. Bd. II. 1870. S. 223.
6. Bordes Pages, Des lésions des bourses séreuses sous-cutanées et tendineuses dans la Syph. second. Thèse de Paris 1882.
7. Breslau, Virchows Archiv 1859. Bd. 17. S. 350.
8. Chabaud, Thèse de Paris 1885.
9. Charpy, Annales de Dermat. 1885. S. 269.
10. Chassaignac, Wiener med. Ztg. 1859. S. 384.

11. Chiari, H., Archiv f. Derm. Bd. 14. 1882. S. 389.
12. Cloquet, Dict. de méd. Paris 1823. Bd. 8. S. 419.
13. Colombini, Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 29.
14. Cornil, Leçons sur la Syph. Paris 1879. S. 269.
15. Darier, Bull. de la soc. anat. 1893. S. 22.
16. Dauvé, Thèse de Paris 1882.
17. Defontaine, De la Syph. articulaire. Thèse de Paris 1882.
18. Dict. encycl. des sc. méd. 1884. T. 14. pag. 290.
19. Dieterich, Landshut 1842. S. 285.
20. Downes, Lancet 1881. II. S. 870.
21. Dreschfeld, Med. times and gaz. 1881. II. S. 283.
22. Engelsted, Klin. Vejledning til Dign. og Behandl. af vener. Sygdomme. Kjöbenhavn 1877. S. 284.
23. Eschle, Inaug.-Dissert. Freiburg 1889.
23a Derselbe, Memorabilien. Okt. 1894.
24. Faber, Inaug.-Dissert. Greifswald 1887.
25. Fallopius, Venetiis 1574. S. 169.
26. Ferguson, Caries of axis vertebra. coushing of upped and of spinal cord. Brit. Guyana Med. Ann. 1891. S. 119.
27. Fernel, De luis ven. curatione perfectissima liber. Antwerpiae 1579. S. 31.
28. Finger, A., Wiener med. Wochenschr. 1884.
29. Fischer, Münchn. med. Wochenschr. 1890. S. 621.
30. Folliot, Thèse de Paris 1884.
31. Fournier, Annales de Dermat. 1881. S. 19.
32. Funck, Inaug.-Dissert. Jena 1892.
33. Gangolphe, Lyon méd. 1884. S. 445.
33a. Derselbe, Congr. franç. d. Chir. 1885. S. 381.
33b. Derselbe, Lyon méd. 1888. Nr. 5.
34. Gies, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1881. Bd. 15. S. 589.
35. Goodale, Journ. Amer. med. Assoc. 1903. 7. III.
36. Hallopeau, Bull. de la Soc. franç. de derm. 1891. S. 320.
37. Hayem siehe Chauvet, Thèse „Infl. de la syph. sur les malad. du système nerveux".
38. Hasse, De ostitide gummosa. Inaug.-Dissert. Halle 1864.
39. Heinemann, Inaug.-Dissert. Würzburg 1897.
40. Heubner, O., Virchows Archiv 1881. Bd. 84. S. 248.
41. Heyfelder, Virchows Archiv 1857. Bd. 11. S. 514.
42. Howard, Krit. Bemerkungen über die Lustseuche, übers. von C. F. Michaelis. Leipzig 1790.
43. Howitz, Behrends Syphilidol. 1860. S. 601.
44. Jasinski, Archiv f. Derm. Bd. 23. 1891. S. 409.
45. Jullien, Traité des mal. vénér. Paris 1879
46. Jürgens, Berliner klin. Wochenschr. 1885. S. 358.
46a. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1888. Nr. 22.
46b. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1888. Nr. 25.
47. Kane, New York med. Recorder 1879. S. 214.
48. Kassowitz, Wiener med. Jahrb. 1899. 2. S. 145.
49. Koch, Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1890. Nr. 359.
50. Kortum, Chir. Zentr.-Bl. III. 1876.
51. Krecke, Münchn. med. Wochenschr. 1894. S. 932.
52. Lagneau, Mal. syph. du syst. nerv. Paris 1860.
53. Lancereaux, Traité 1866.
54. Landow, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1905. Bd. 79. S. 508.
55 Lannelongue, Bull. de l'Acad. de Méd. 1903. Nr. 9 u. 13.

56. Legros et Lancereaux, Des affect. nerv. syph. Paris 1861.
57. Lentz, Inaug.-Dissert. Göttingen 1895.
58. Levot, Thèse de Paris 1881.
59. Lewin, Charité-Annalen 1877.
59a. Derselbe, Charité-Annalen 1879. S. 618.
60. Leyden, Arbeiten aus der I. med. Klinik zu Berlin. 1890. S. 226.
60a. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1889. S. 461.
61. Lomikowsky, Archiv f. Derm. 1879. Bd. 11. S. 335.
62. Lücke, Berliner klin. Wochenschr. 1867. S. 525 u. 534.
63. Manssurow, Archiv f. Derm. 1881. Bd. 13. S. 391.
64. Mauriac, Affect. syph. précoces du syst. osseux. Paris 1872.
65. Méricamp, Thèse de Paris 1882.
66. Mildner, Wiener med. Wochenschr. 1872. Nr. 30—33.
67. Moos und Steinbrügge, Berliner klin. Wochenschr. 1888. S. 300.
68. Mracek, Wiener med. Presse 1882. S. 9, 47, 76, 113, 140.
69. Nélaton, Gaz. des hôpit. 1860. S. 105.
70. Oedmansson, Nord. med. Ark. 1869.
71. Oeffinger, Virchows Archiv 1868. Bd. 43. S. 470.
72. Ophüls, Journ. of exper. Med. 1900. 11. X.
73. Orlow, Wratsch 1887. Nr. 9, 11, 12, 14.
74. Orton, Univ. of Penna med. Bull. 1905. April.
75. Panas, France méd. 1879. 23. VII.
76. Pielecke, Berliner klin. Wochenschr. 1898. S. 78 u. 103.
77. Poulet, Bull. et mém. de Soc. de chir. de Paris 1884. S. 617.
78. Rasch, Archiv f. Derm. 1891. Bd. 23. S. 91.
78a. Derselbe, Laeren om de syphilitiske Arthropathier. Monographisk fremstillet. Kjöbenhavn, Reitzel.
79. Renvers, Dermat. Zeitschr. Bd. I.
80. Richet, Gaz. des hôpit. 1879.
81. Ricord, Siehe Landow und Gangolphe (33a).
82. Ridlon, Med. News 1891. S. 453.
83. Risel, Berliner klin. Wochenschr. 1870. S. 77.
84. Rivington, Lancet 4. III. 1893.
85. Robinson, Brit. med. Journ. 1896. (16. V.)
86. Schmidt, M. B., Lubarsch-Ostertag 1900/1901. S. 345.
87. Schuchardt, Virchows Archiv. Bd. 135. S. 394.
88. Schüller, Verhandlgn. des XI. Chir.-Kongr. 1882. II. S. 123.
88a. Derselbe, Zeitschr. f. Chir. 1881. S. 396.
89. Soloweitschik, Virchows Archiv 1869. Bd. 48. S. 55 u. 193.
90. Stubenrauch, Münchn. med. Wochenschr. 1899. Nr. 27.
91. Sybel, Zieglers Beitr. 1890. Bd. 28. S. 136.
92. Taylor, New York 1875.
93. Terrier et Luc, Revue de Chir. 1881. S. 88.
94. Thierfelder, Siehe Landow und Gangolphe (33a).
95. Venot, Gaz. méd. de Paris 1847. S. 120.
96. Virchow, Virchows Archiv 1858. Bd. 15. S. 237.
96a. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1884. Nr. 33. S. 535.
97. Viri Vidii Opera omnia. Francofurti ad M. 1826. S. 355.
98. Viti, Boll. delle sc. med. di Siena 1886. Nr. 6.
99. Volkmann, Pitha u. Billroths Handb. der allg. u. spez. Chir. II. Bd. 2. Abt. 1. Lief.
100. Wagner, E., Archiv der Heilkunde 1863.
101. Weil, Inaug.-Dissert. Strassburg 1876.

Bei den syphilitischen Erkrankungen des Knochens kann ich auf den in den Aufsätzen über Knochenpathologie von M. B. Schmidt (86) enthaltenen Abschnitt hinweisen, und mich daher hier kurz fassen. Das Virchowsche (96a) Werk über Syphilis war auch hier das grundlegende. Die alte Annahme, das Quecksilber erzeuge erst die Knochenerkrankung, musste fallen mit dem Bekanntwerden solcher in unbehandelten Fällen der sekundären Periode, welche nach Jullien (45) sogar die Mehrzahl der Fälle darstellen sollte. Die syphilitischen Prozesse, welche sich an den Knochen abspielen, lassen sich, wie wir dies an fast allen Organen noch sehen werden, einteilen in:

1. Die spezifischen Granulationsgeschwulste oder Gummata und
2. Die nicht spezifische, produktive Entzündung, welche hier zu Hyperostose und Osteosklerose führt.

Letztere ist entweder als Erkrankung für sich vorhanden oder entsteht erst sekundär am Rande eines Gummiknotens oder nach dessen Zerfall bei seiner Abheilung. Es können Defektbildung und Hyperostose sich kombinieren.

Als histologisches Kuriosum sei hier erwähnt, dass Orton (74) unter 127 Skeletten aus dem Ohiotale von Leuten, welche vor Kolumbus gelebt haben müssen, bei 21 rarifizierende und sklerotische Osteitis makroskopisch wie mikroskopisch nachweisen konnte, als Zeichen einer syphilitischen Erkrankung und zwar vor allem an den Diaphysen der reinen Röhrenknochen. Syphilis muss also in Amerika vor Kolumbus Zeiten bestanden haben.

Im sekundären Stadium kommen Periostitiden vor, welche gewöhnlich einen geringeren Umfang haben. Sie sind vor allem von den Franzosen (Mauriac (64) und Cornil (14)) beschrieben worden. Im Tertiärstadium kommt es zu Periostitiden, welche zu ausgedehnten, meist diffusen, mit dem alten Knochen im Zusammenhange stehenden Hyperostosen führen. Zu der Periostitis gesellt sich eine Ostitis, indem neue Knochensubstanz sich auch in die Haversschen Kanäle, bezw. in die Markhöhlen ablagert und es kommt so zu mit den Exostosen direkt zusammenhängender Osteosklerose (event. Eburneation genannt). Gelegentlich können zu den proliferierenden Prozessen rarifizierende hinzutreten. Der alte und neugebildete Knochen stellen dann nicht ein gemeinsames osteosklerotisches, sondern ein ebensolches spongiöses Gebiet dar. Die Exostosen haben am häufigsten in der Tibia und am Schädel ihren Sitz. Sie, besonders erstere sind ja auch klinisch zur Diagnosenstellung wichtig, weil der äusseren Feststellung zugänglich.

Die Gummata kommen in allen Teilen eines Knochens vor, zunächst als Periostitis gummosa besonders am Schädel. Vom Periost

aus dringt gummöses Gewebe den Gefässen folgend (nach Schmidt (86)) in die Knochenrinde ein und diese Fortsätze können beim Abziehen des Periosts an ihm hängen bleiben. So wird der Knochen porös in den Gefässen entsprechenden eigenartigen Linien. Hierbei beschrieb Poulet (77) spiralige Ausgrabungen der Knochen. Es entstehen so durch diese gummöse Osteoperiostitis besonders am Schädel sehr grosse Defekte ohne jede Eiterung, die Virchowsche sogenannte Caries sicca. Zur stärksten Zerstörung der Knochen führt aber bei diesen gummösen Knochenerkrankungen die syphilitische Nekrose. Die abgestorbenen Sequester werden erst sekundär durch reaktive Entzündung abgestossen. Cornil und Ranvier wollten diese Nekrose von der Unterernährung infolge der Eburnierung, bei welcher die Haversschen Kanäle verstopft sind, ableiten, allein schon bei der Nekrose ist fast stets Eiterung vorhanden und da diese nicht in den eigentlichen Rahmen der regressiven Metamorphose der Gummata passt, bezieht Gangolphe (33) diese Nekrose stets auf Mischinfektion, wobei jene Eburnierung nur das disponierende Moment darstelle. Wie schon erwähnt, treten nun häufig andererseits Knochensklerosierungen hinzu und dieses Nebeneinander ist geradezu für Syphilis charakteristisch. Als Beispiel führe ich einen von Viti (98) veröffentlichten Fall an. Die Sklerosierungen können bestehen bleiben, wenn die gummöse Bildung abheilt, d. h. durch Bindegewebe ersetzt ist. So teilt Colombini (13) einen Fall mit, in dem Knocheneinsenkungen am Stirnbein auf resorbierte Gummata hinwiesen, während in der Umgebung reaktive Osteosklerose angesetzt hatte, welche bestehen blieb. Die Intensität dieser Sklerose und die auffallende Anpassung des Gehirnes an die besonderen Raumverhältnisse machen den Fall bemerkenswert. Diese gummösen Osteoperiostitiden sitzen am häufigsten am Schädel, wo sie anatomisch auch am genauesten studiert wurden. So schon in älterer Zeit von Soloweitschik (89), dem ich auch die im Verzeichnis aufgeführten Autoren älterer Zeit entnehme.

Die anderen Lokalitäten führe ich mit ihren Beschreibern hier nur kurz nach Schmidt (86) an. Sternum: Virchow, E. Wagner, Dauvé, van Oordt, Folliot, Gangolphe; Akromion: Oeffinger; Kiefer: Chabaud, Fournier, Sabbé, Dolbeau, Aquilhorn, de Sarran, Terrier et Luc (eventuell Downe); Wirbelsäule: Hasse; Klavikula; lange Röhrenknochen etc.

Andererseits entstehen nun auch gummöse Bildungen in der Markhöhle Osteomyelitis gummosa. Zunächst waren nur einzelne Fälle bekannt und die Erkrankung galt für sehr selten.

Ricord (81) beschrieb sie zuerst in der Tibia. Auf ihn stützen sich Virchow (96a), Jullien (45) u. a. Ferner beschreiben Volkmann (96), Tierfelder (94) und Méricamp (64) hierher gehörige Fälle. Orth erwähnt sie als häufiger, ebenso Lancereaux (53), während andere diese Befunde kurz registrieren oder ihr Vorkommen — wie Heschl und Birch-Hirschfeld — in Abrede stellen.

Grössere Kenntnisse auf diesem Gebiete wurden erst durch die Arbeiten von Chiari (11) und Gangolphe (33) erworben.

Chiari (11) fand unter 27 sezierten Fällen alter Syphilis in neun Fällen in langen Röhrenknochen Gummata. Sie sind also weit häufiger als man bis dahin angenommen. Während des Lebens bleiben sie oft latent, sehr häufig sind sie multipel. Femur und Tibia scheinen am häufigsten befallen zu sein, ihre Grösse war in den einzelnen Fällen sehr verschieden. Das Periost ist manchmal ganz intakt, manchmal finden sich auch hier Hyperostosen. Es handelt sich um typische Gummata mit zentraler Nekrose. Als Ausgang kann Resorption oder Narbenbildung eintreten, auch kann es zu Spontanfraktur oder ausgedehnter zentraler Nekrose der Knochen kommen.

Gangolphe (33b) fand an der Tibia Veränderungen syphilitischer Natur, die er bei dem Fehlen von Eiter und Sequesterbildung ihrem zentralen Sitze nach usw. als gummöse Osteomyelitis ansprach. Die Rinde war sklerosiert, von Poren, die mit gummösen Massen gefüllt waren, durchsetzt. An der Oberfläche bestanden Osteophyten.

Hier einschalten möchte ich nun einen interessanten Fall, welcher neuerdings von Landow (54) veröffentlicht wurde und den ich ebenso wie zuvor Professor Lubarsch mikroskopisch zu untersuchen Gelegenheit hatte. In diesem Falle bestanden bei einer 16 jährigen Patientin starke Veränderungen der Tibia, der Hand, des Schädels usw. Die Diagnose war zunächst klinisch ausserordentlich erschwert. Die Anamnese wies auf Tuberkulose hin. Auffallend aber war eine starke Hyperostose der Tibia und vor allem der Umstand, dass kein einziger der Knochenherde während der langen Zeit ihres Bestehens zu Eiterung und Perforation gekommen war. Dachte man somit an Syphilis und konnte auch schon aus klinischen Gründen eine Staphylokokken-Myelitis ausschliessen, so sprach auch der mikroskopische Befund und die histologische Übereinstimmung in den Bildern des Schädeltumors und der Tibia für die Diagnose Syphilis. Als makroskopisch auffallend soll noch eine sehr ausgesprochene Gelbfärbung erwähnt werden. Die Diagnose Syphilis fand in dem späteren Erfolge einer antisyphilitischen Kur weitere Stütze. Mikroskopisch nun zeigten die Knochenteile ein derbes, zellarmes Gefüge, ganz besonders aber ein meist an parallel geordneten Spindelzellen sehr reiches Gewebe. In diesem lassen sich teils mehr vereinzelt, teils mehr zu kleinen Massen vereint dunkel gefärbte Rundzellen sehen. Es fanden sich ferner spärliche Osteoblasten, welche auf wenigstens den Versuch einer Knochenneubildung hinwiesen, auch Osteoklasten, also Riesenzellen mit in der Mitte angehäuften Kernen waren zu sehen und ferner nun auch ganz vereinzelt typische Langhanssche Riesenzellen, vor allem in einer Markhöhle, welche teils

Spindelzellen, teils Rundzellen, aber keine scharf umschriebenen Knötchen aufwies und wo drei typisch ausgebildete, solche Riesenzellen nebeneinander lagen. In diesen Zellanhäufungen fanden sich nirgends epitheloide Zellen, so dass typische Tuberkel hiernach ebenfalls wenig wahrscheinlich waren. Nekrose fand sich in grosser Ausdehnung, wobei Knochenbalken wie Mark in diese aufgegangen sind. Am Rande dieser lagen zuweilen palissadenförmig gestellte spindelige Zellen, offenbar den Arnold-Weigertschen Wirtelzellen entsprechend. Eine periostale Schwarte wies einfach entzündliches Gewebe mit ausgedehnter Nekrose ohne irgend etwas an typische Tuberkulose Erinnerndes auf. Veränderungen der Gefässe liessen sich nicht feststellen. Professor Lubarsch hatte schon seiner Zeit an den von ihm untersuchten Stücken dieses Falles die Diagnose Syphilis festgestellt und obwohl er typische Langhanssche Riesenzellen nicht fand, erklärt, dass er auch bei Auffinden solcher nicht Tuberkulose, sondern Syphilis annehmen würde. Meine Untersuchung führte mich zu ganz der gleichen Auffassung. Typische Tuberkulose lag nirgends vor, vielmehr wiesen die histologischen Veränderungen auf Syphilis hin. Auch die Riesenzellen können mich keineswegs von dieser Diagnose ablenken um etwa eine Mischinfektion mit Tuberkulose anzunehmen, dafür liegt zunächst wenigstens keinerlei Grund vor, um so weniger, als ich, um trotz allem zu einem sicheren Resultate zu gelangen, und um event. Tuberkulose feststellen oder sicherer ausschliessen zu können, an einer grossen Reihe von Präparaten nach Tuberkelbazillen suchte, ohne je einen solchen finden zu können. In derselben Richtung beweisführend sind auch Tierversuche, welche Landow anstellte und zwar an zwei Kaninchen und fünf Meerschweinchen und wobei keinerlei tuberkulöse Erkrankungen später bei der Sektion der Tiere nachzuweisen waren.

Erwähnen möchte ich noch das in diesem Falle auffallende eigentümliche gelbe Kolorit, welches nach Landow als „eine für die gummöse Beinhaut- und Knochenentzündung charakteristische Erscheinung gelten darf.“ Schon Orth hatte auf diese schwefelgelbe Färbung, der Markgummata hingewiesen. Auch in Fällen von Ricord (81) und Méricamp (64) fand Landow die Beschreibung derselben Farbe. Sie beruht offenbar, wenn dies sich auch bei den in Alkohol gehärteten Präparaten unseres Falles nicht mehr feststellen liess, auf einer Ansammlung von Fett. Dass eine ausgesprochen gelbe Farbe wohl stets auf einer hochgradigen Verfettung beruht, ist, seitdem wir an der Hand dieses Falles darauf besonders achteten, Herrn Dr. Landow im klinischen Bilde, mir im anatomischen der verschiedendsten Veränderungen ganz besonders aufgefallen. So konnte bei verschiedenen Veränderungen von Lymphdrüsen deren Verfettung schon makroskopisch an der gelben

Färbung erkannt und von zentraler Nekrose deutlich unterschieden werden. Besonders interessant war auch ein Präparat, bei welchem nach Paraffininjektion dieselbe Gelbfärbung erschien und in welchem — es war ein kleines Stück wegen Verdachtes auf einen neu gebildeten Gummiknoten exstirpiert worden — histologisch die gelbe Farbe auf das Paraffin zurückzuführen war. Letzteres hatte eine Umwandlung eingegangen, so dass es in grossen Tropfen gelegen war und sich ebenso wie Fett mit Fettponceau usw. darstellen liess.

Haben wir somit die zwei Haupterscheinungsformen tertiärer Syphilis am Knochen — die zu Hyperostose und Osteosklerose führende Osteoperiostitis und Ostitis einerseits, die gummöse Periostitis und Osteoperiostitis sowie die gummöse Osteomyelitis andererseits — und ihre häufigen Kombinationen geschildert, so bleibt uns noch ein kurzes Eingehen auf einige mehr typische Veränderungen an bestimmten Prädilektionsstellen übrig. Nach Schmidt (86) sind die oberflächlich gelegenen Knochenteile am häufigsten von syphilitischen Veränderungen befallen. Wiederholte Schädigungen und Traumen event. thermische Einflüsse (Schmidt) können für die Wahl dieses Sitzes herangezogen werden. Oft sind mehrere Teile des Knochensystems gleichzeitig aber nur dies von Zeichen tertiärer Syphilis befallen.

Es geht schon aus dem Besprochenen hervor, dass der Schädel die Hauptprädilektionsstelle für die meisten syphilitischen Knochenerkrankungen ist. Mildner (65) fand schon 1872 unter 17 Fällen 8 mal (66) die Schädelknochen als extrakranielle Karies mit Perforation des Knochens oder als intrakranielle Ulzeration beteiligt. Es ist auf der Hand liegend, dass die Syphilis der Schädelknochen sich sehr leicht mit meningitischen Erkrankungen und syphilitischen Veränderungen des Gehirns kombiniert.

Auch die syphilitischen Erkrankungen der Wirbelsäule sind wohl bekannt. Die Halswirbelsäule ist am häufigsten befallen. Die ältesten Erwähnungen stammen wohl von Cloquet (12) und Bernard und Cloquet (4). Hayem (37) fand bei einer Sektion Ostitis rarefaciens und Eburneation des letzten Hals- und ersten Dorsalwirbelkörpers. Lomikowsky (61) beschrieb 1879 einen hierher gehörigen Fall, bei dem neben Gummata verschiedener Organe starke Zerstörung der Wirbel vorlag. Fournier (31) teilte einen Fall mit Sektionsbefund mit. Es fand sich Nekrose und in deren Umgebung Sklerosierung. Die Wirbel waren durch die ganze Erkrankung in keiner Weise deformiert. Jürgens (46) betont die Seltenheit der syphilitischen Wirbelerkrankung bei der erworbenen Syphilis und weist darauf hin, dass eine Wirbelsäulensyphilis weit weniger leicht auf das Rückenmark übergeht als dies am Gehirn der Fall ist, da dort zwischen Periost und Dura noch

Fettgewebe gelegen ist, hier beide verschmolzen sind. Jürgens (46) bespricht eine Veränderung des dritten Halswirbels (Sklerosierung und Gummiknotenbildung), welche zur Spontanfraktur geführt hatte. Eine Quetschung des Rückenmarkes war die Folge. Leyden (60) beschrieb ebenfalls einen Fall von syphilitischer Wirbelerkrankung. Auch Riedler teilt Erfahrungen betr. syphilitischer Spondylitis mit. Levot (58) Hayem (37) besprechen einen sehr interessanten Fall luetischer Wirbelsäulenerkrankung, in dem Ostitis und Gummibildungen der Lendenwirbelsäule nebeneinander bestanden. Jasinski (44) hat schon 1883 einen Fall von Perispondylitis syphilitica mitgeteilt. 1891 finden wir eine ausführliche Abhandlung von ihm „Über syphilitische Erkrankungen der Wirbelsäule". Er beschreibt eigene Fälle und nimmt das Bestehen von Periostitis, Ostitis, Karies, Exostosen und Nekrosen an. Auch stellt er die Gesamtliteratur (bis 1891), auch die klinische über diese Wirbelerkrankung übersichtlich zusammen. Darier (15) bespricht eine Karies der Halswirbelsäule. Auch Schmidt (86) erwähnt einen eigenen hierher gehörigen Fall.

Die Dactylitis syphilitica ward nach M. B. Schmidt (86) zuerst von Williams und Chassaignac (10), später vor allem von Taylor (92), Lewin (59), Eschle (23), F. Koch (49) beschrieben. In seltenen Fällen führt hier eine primäre Weichteilerkrankung zur Knochenbeteiligung (das Vorkommen dieses Weges betont Eschle im Gegensatz zu Lewin). Meistens ist die Knochenerkrankung primär und zwar kommt sie am häufigsten als gummöse Osteoperiostitis, in seltenen Fällen auch als Osteomyelitis (Bergh) (5) vor. Wenn Lewin, Eschle und Koch die meisten Fälle des Erwachsenen zur gummösen Periostitis rechnen, so hält Schmidt nicht in allen Fällen diesen letzteren Ausgangspunkt für sicher erwiesen. Eschle beschrieb zwei Fälle, in denen der Prozess vom Knochenmark, zwei, bei denen er vom Periost ausging. Die Dactylitis syphilitica deutet nach ihm oft auf eine sehr schwere Form der Lues hin.

Von besonderer klinischer Bedeutung sind auch noch syphilitische Erkrankungen der Gesichtsknochen, kombiniert mit Weichteilzerstörung der betr. Gegend. So entstehen von ersterer ausgehend (Virchow, Rollet, Simon, Jullien) Nekrosen der Nasenbeine, des harten Gaumens, event. mit Ausstossung des Sequesters und Einsinken des Nasenrückens. Tiefe Pharynxgeschwüre können auf die Halswirbel übergreifen. (Beck [5] und Lagneau [52] zitiert bei Levot [58]). Eine syphilitische Veränderung des Os ethmoidale mit Nekrosierung und perforierender Periostitis beschreibt Goodale (35). Abukoff (1) weist auf eine periostale Verdickung des harten Gaumens als ein für Lues wichtiges Symptom hin. Seinen Beobach-

tungen nach soll dies sehr häufig sein. Er fand es nämlich unter 120 Prostituierten bei 12 Syphilitischen ausgesprochen, bei 8 Syphilitischen weniger deutlich, stets bei jüngeren Individuen und erst nach dem kondylomatösen Stadium.

Sehr häufig sind Spontanfrakturen eine Folge von Knochengummata. Man hat lange geglaubt, diese auf eine allgemeine Porose (Portal, Venot [95]) der syphilitischen Knochen oder auf die bei dieser auftretende Amyloidose (Lagneau und Vallant, nach Lancereau [53]) beziehen zu können. Bewiesen ist derlei keineswegs und man muss wohl annehmen, dass bei einer solchen Spontanfraktur stets eine Gummibildung vom Mark oder Periost ausgehend ihr vorhergegangen. Auch Rivington (84) hat schon hierauf hingewiesen.

Dass die Veränderungen der Knochen in erster Linie Veränderungen der Blutzusammensetzung zur Folge haben müssen, liegt auf der Hand. Letztere sollen, wie bereits bei den Lymphdrüsen erwähnt, später im Zusammenhang besprochen werden. Hier sei nur eine Beobachtung von Moos und Steinbrügge (67) erwähnt, welche bei einem Falle von syphilitischer Karies des Schädels und harten Gaumens die Spongiosa sehr rarifiziert, die Gefässe des Markes rupturiert fanden und auf die Bedeutung dieses mehr mechanischen Momentes für die Blutmischung und Ausbildung der Kachexie — zu der Zerstörung zahlreicher Blutkörperchen kommt noch die Hemmung der physiologischen Neubildung solcher im Knochenmark hinzu — hinwiesen.

Kurz sei noch eine Arbeit von Ophüls (72) erwähnt, welcher in multiplen syphilitischen Geschwülsten des Sternums der Rippen, der Wirbelsäule Corpora amylacea fand, die er in ihrem Wesen der amyloiden Substanz gleich setzt.

In nächsten Beziehungen zu den syphilitischen Erkrankungen der Knochen stehen diejenigen der Gelenke und Sehnenscheiden; sie sollen nunmehr Erwähnung finden. In der sekundären Periode treten geringere Veränderungen der Gelenke auf, als sogenannte „syphilitische Arthralgien", die selten anatomisch zur Untersuchung kommen und von den umliegenden Weichteilen oder (seltener) vom Knochen auf das Gelenk übergehen. Solche sind z. B. von Finger (28) besprochen worden. Renvers (79) gibt ihr anatomisches Substrat als seröses Exsudat, Rötung und Veränderung der Synovalis an. In der Spätperiode handelt es sich, obwohl auch hier seröse Ergüsse vorkommen, wie sie z. B. Weil (101) als hydropische Form beschrieb, auch hier wieder hauptsächlich um Gummata. Richet (80) stellte sie dem tuberkulösen „Tumor albus" gleich und bezeichnete sie ebenso. Panas (75) bekämpfte diese Auffassung, doch wurde die Richetsche Unterscheidung in zwei Arten von Gummiknoten, je nachdem sie vom Knochen

oder der Gelenkkapsel ausgehen, in der Folgezeit von Weil (101), Lancereaux (53), Schüller (88), Virchow (96) etc. anerkannt und ist heute allgemein angenommen. Virchow teilt dem anatomischen Prozess nach in zwei Arten ein. Die eine verläuft ohne Eiterung, die Synovialflüssigkeit ist vermehrt, es bestehen fibröse Beschläge; der Gelenkknorpel ist stark verändert. Es bestehen Ulcera, die durch Bindegewebe — nicht Knorpelgewebe — repariert werden. Gewöhnlich sind die Defekte nur unvollständig mit Bindegewebe gefüllt, daneben haftet allerhand zottiges Material an. Oft bestehen viele solche Narben nebeneinander. Virchow lässt die Frage offen, ob nicht vorher hier vom Knochen auf den Knorpel weitergeleitete Gummiknoten bestanden haben mögen. Im Gegensatz zu dieser „trockenen" Form steht die zweite von Virchow beschriebene, die eiterige. Hierbei wird der Knorpel in grösserer Ausdehnung zerstört, ebenso ist der Knochen stark mitgenommen, die Gelenkflächen können mit einander verwachsen, es kommt oft zu Deformitäten und Ankylose. Diese Veränderung der Gelenke nimmt ihren Ursprung in diffusen gummösen Osteomyelytiden. Eine solche hochgradige Gelenkveränderung demonstrierte Virchow an einem Handgelenk, das unter völligem Schwund der Knorpel ganz bindegewebig verwachsen war. Méricamp (65) beschrieb eine kolossale Zerstörung des unteren Humerusendes, Gangolphe (33a) eine fast gänzlich zerstörte Humerusepiphyse.

Finger (28) teilt in akute poliartikuläre, monoartikuläre und chronische, hypertropische Synovitis ein, die im Gelenk selbst entstehen oder von der Umgebung, meist dem Knochen, auf dasselbe fortgeleitet sein kann.

Eine mit ausgedehnten Narben geheilte syphilitische Erkrankung in beiden Kniegelenken hat Faber (24), eine durchaus dem Sarkom klinisch gleichende Erkrankung desselben Gelenkes Orlow (73) beschrieben. Kaufmann erwähnt in seinem Lehrbuch einen zur Sektion gekommenen Fall, in dem in beiden Kniegelenken an korrespondierenden Stellen gummöse Infiltration von der Umgebung des Gelenkes aus auf dieses übergegriffen hatte. Eine genaue Arbeit über syphilitische Gelenkaffektionen ist in dänischer und deutscher Sprache von Rasch (78) publiziert worden.

Er bezeichnet die von ihm beschriebene Form als Chondroarthritis syphilitica, die charakterisiert wird durch Ulzeration und Zerfaserung des Knorpels unter Bildung villöser Exkreszenzen, ferner durch strahlige weisse Narben im Knorpel und durch Verdickung der Gelenke sowie Proliferation der Zottenbildungen, eine Erkrankung also, die sowohl Knorpel wie Kapsel befällt.

Es handelt sich hier um eine Art der ersten von Virchow beschriebenen Form. Rasch glaubt nachweisen zu können, dass in Übereinstimmung mit Virchows Vermutung die Geschwüre und Narben

des Knorpels Residuen gummöser Infiltrationen darstellen. Er rechnet hierher sechs in der Literatur niedergelegte Leichenbefunde dieser Affektion, nämlich die von Oedmansson (70), Risel (83), Lancereaux (53), Engelsted (22), Gies (35), Faber (24) veröffentlichten und fügt ihnen drei Fälle mit Sektionsbefunden, zwei mit klinischen Beobachtungen neu hinzu.

Robinson (85) unterscheidet von den auch bei erworbener Syphilis vorkommenden Formen von Gelenkerkrankungen, die Osteitis mit einfachem Erguss und mit gummöser Infiltration der Synovialmembran und Erguss einerseits und gummöser primärer Synovitis andererseits. Pielecke (76) schiesst sich Virchow in seiner Einteilung an. Genauer beschreibt er die gummöse Kapselerkrankung, von der Fälle von Coulson Lancereaux (53), Lewin (59) und Schüller (88) bis dahin in ihrem anatomischen Verhalten beschrieben worden waren.

Die syphilitischen Erkrankungen der Sehnenscheiden und Schleimbeutel können in diesen selbst entstehen, sind aber meist ebenso wie diejenigen der Gelenke erst sekundär auf diese Gebilde von der Umgebung aus übergegangen. Hier kommen einmal die Knochen in Betracht, besonders das Periost und andererseits die Muskeln. Diese syphilitischen Erkrankungen der Sehnen etc. verhalten sich sehr ähnlich und lassen sich sehr ähnlich einteilen wie diejenigen der Gelenke. Man kann auch hier eine — vor allem im sekundären Stadium vorkommende — akute Bursitis und Tendovaginitis und im tertiären Stadium einen mehr chronischen Hydrops dieser Gebilde — als irritativen Prozess — sowie vor allem gummöse Infiltrationen unterscheiden. Letztere gehen meist von den zugehörigen Muskeln auf die Sehnen, eventuell von den Gelenken auf die Schleimbeutel über. Selten entstehen sie in diesen primär und isoliert. Sie können einen Muskel, bezw. dessen Sehnen oder auch mehrere befallen. Auch Gelenke können sekundär mit affiziert werden. Die Gummata sind meist zirkumskripte Knoten, seltener diffus. Ihr Bau und ihr Schicksal ist das der Gummiknoten anderer Gegenden.

Mansurow (63), welcher 1881 diese syphilitischen Erkrankungen ausführlich behandelt, gibt eine ähnliche Einteilung wie sie eben erwähnt wurde und führt selbst neun Fälle an, vier der Frühperiode der Syphilis angehörend, fünf deren tertiärem Stadium, von welch letzteren einer auch mikroskopisch untersucht werden konnte. Finger (28) erwähnt in seiner schon zitierten, vornehmlich die Gelenke betreffenden Abhandlung, dass auch er ebenso wie bei diesen, auch bei den Sehnen, Sehnenscheiden und Schleimbeuteln, eine einfache entzündliche — akute oder chronische — und eine gummöse Tendinitis bezw. Bursitis unterscheidet. Schuchardt (87) schliesst sich Finger vollständig an und

teilt einen Fall gummöser Tendovaginitis mit, welche ihren Sitz im Handgelenk hatte. Mikroskopisch fand sich an der Sehnenscheide eine diffuse kleinzellige Infiltration, welche in der Tiefe Riesenzellen (nirgends epitheloide Zellen) und vor allem als für den gummösen Charakter der Erkrankung wichtig, zirkumskripte Käseherde aufwies.

4. Muskeln.

Literatur.

1. De Amicis, Movim. med. chir. 1880. H. 8.
2. Bier, Mitteilungen aus der chir. Klinik zu Kiel 1887. H. 4.
3. Blavette, Thèse de Paris 1860.
4. Boinet, Bull. de la Soc. de Cairo 1851. 22. I.
5. Boyer, Traité prat. de la Syph., Paris 1836, und Gaz. méd. de Paris 1842.
6. Bramann, Berliner klin. Wochenschr. 1889. S. 120.
7. Busse, Archiv für klin. Chir. 1903. Bd. 69.
8. Busse und Hochheim, Graefes Archiv 1903. Bd. 55.
9. Diekhöfer, Inaug.-Dissert. Berlin 1893.
10. Duplay, Arch. gén. III. pag. 731.
11. Eger, Deutsche med. Ztg. 1896. Nr. 35.
12. Fordyce, The Boston med. and surg. Journ. 7. 1896. Nr. 5.
13. Froidure, Thèse. Paris 1882.
14. Gravagna, Rif. med. 1902. Nr. 87.
15. Guyot, Union méd. 1873. Nr. 123.
16. Hulisch, Inaug.-Dissert. Berlin 1891.
17. Honsell, Beitr. zur klin. Chir. 1898.
18. Jullien, Traité prat. des mal. vénér. Paris 1886. pag. 925.
19. Jones, Brit. med. Journ. 1858. 26. VI. und Lancet 1859. II.
20. Köhler, Charité-Annalen 1886. Bd. 13. S. 609.
21. Lancereaux, Traité de la Syph. Paris 1866. pag. 960.
22. Langenbeck, Archiv für klin. Chir. 1881. Bd. 26. S. 265.
23. Lewin, Charité-Annalen 1891. Bd. 16. S. 753.
24. Lorenz, Nothnagels Spez. Pathol. u. Ther. Teil I. 1898.
25. Marfan et Tousset, Annales de Dermat. et de Syph. 1890. pag. 637.
26. Matzenauer, Monatsh. f. prakt. Dermat. 1902. Bd. 35. S. 465 u. 523.
27. Mauriac, Annales 1875/76. pag. 250; Annales 1876/77. pag. 5; Annales 1877/78. pag. 274.
28. Murchison, Tr. of the path. Soc. of Lond. Vol. XIII.
29. Nélaton, Gaz. des hôpit. 1858.
30. Neumann, Allg. Wiener med. Ztg. 1884. S. 152 und 1896.

30a. Derselbe, Anzeiger der K. K. Akad. Gesellsch. der Ärzte in Wien 1883/87. S. 85.

30b. Derselbe, Med. Blätter 1886.

31. Notta, Arch. général. 1850.

31a. Derselbe, Moniteur des hôpit. 1853. pag. 477.

32. Ostermayer, Archiv f. Derm. 1892. Bd. 24. Erg.-Heft S. 13.
33. Péraire Letulle, Bull. de la Soc. anat. de Paris 1902. S. VI. t. 4. pag. 775.
34. Rokitansky, Lehrbuch. Bd. II. S. 221.
35. Rosenfeld, Münchn. med. Wochenschr. 1892. S. 710.
36. Rosenthal, Berliner klin. Wochenschr. 1891. S. 74.
37. Schulz, Inaug.-Dissert. Greifswald 1897.
38. Senftleben, Archiv für klin. Chir. 1856. I.

39. Strümpell, Zeitschr. für Nervenheilkunde 1891.
40. Thorel, Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse etc. 1899. S. 658 (738).
41. Unverricht, Zeitschr. für klin. Med. 1887.
42. Wagner, Deutsches Arch. für klin. Med. 1887. Bd. 40.

Gehen wir nun über zum letzten Teile des Bewegungsapparates, nämlich den Muskeln. Die Einteilung der syphilitischen Muskelerkrankungen beherrscht wieder dasselbe Prinzip wie bisher, die Unterscheidung einfach entzündlicher und gummöser Prozesse. Erstere, welche im sekundären Stadium schon auftreten können, stellen die Myositis diffusa syphilitica dar. Im tertiären Stadium kommt es zu der Myositis gummosa, oft kombinieren sich beide und dazu kommt noch als letzte Form die sogenannte Myositis ossificans. Bei der Myositis diffusa, welche wohl zuerst von Rokitansky (34) untersucht wurde, gibt Virchow das interstitielle Bindegewebe als Sitz der entzündlichen Neubildung an. Lancereaux (21) nimmt ein Auftreten junger Zellen und Umbildung des interfibrillären Bindegewebes zu Narbengewebe, mit eventuell folgender Ablagerung von Kalksalzen oder Verknöcherungen (Mauriac [27]) an. Jullien (18) bezeichnet eine Rundzelleninfiltration des interfibrillären Bindegewebes ebenfalls als den Beginn des Prozesses. Wagner (42), Unverricht (41) und Strümpell (39), sowie ebenso Hepp und Tsainsky und Spina (zuletzt auch Neumann) betonen ausser diesen Herden im Muskelbindegewebe, auch vakuoläre und körnige Degenerationszustände in den Muskelfasern selbst, unter Verlust ihrer Querstreifung, verbunden mit Wucherung der Muskelkerne.

Die genaueste Beschreibung dieser Myositis diffusa beruht auf den Untersuchungen Neumanns (30). Er gibt eine — bis damals (1884) vollständige — Zusammenstellung auch der klinischen, die syphilitischen Muskelerkrankungen betreffenden Abhandlungen. Nach Neumann nimmt der Prozess seinen Ausgang in den Blutgefässen des Perimysiums, die erweitert und von Granulationszellen eingehüllt sind. Sodann findet sich Proliferation des Perimysiums selbst. In Übereinstimmung mit den oben zitierten Autoren fand Neumann weiter eine Kernvermehrung des Sarkolemms der Muskelfasern, wie sie sich überhaupt bei Muskelentzündungen findet. Die kontraktile Substanz selbst kann in ihrer Struktur im wesentlichen unverändert bleiben. Das interstitielle Bindegewebe wuchert, die Muskelfasern verschmälern sich und werden mehr und mehr durch Bindegewebe ersetzt.

Lewin (23) fand den Biceps bei weitem am häufigsten (17 mal unter 45 Fällen) befallen, nächstdem den Masseter, Sphincter ani externus und die Flexoren des Vorderarmes (je 5 mal). Nach Neumanns Untersuchungen steht der Sphincter ani externus mit an erster Stelle. Nach diesem Autor kann weitaus der grösste Teil der hochliegenden Skelett-

muskeln von dieser Myositis befallen werden. Auch Fordyce (12) lässt bei der Myositis diffusa den Prozess an den Blutgefässen des interfibrillären Bindegewebes beginnen, die Muskelsubstanz selbst erst sekundär befallen sein. Auch er rechnet Biceps, Vorderarmbeuger, Masseter etc. (darunter auch den Sphincter ani externus) zu den am meisten befallenen Muskeln. Auch Lorenz' (24) Statistik stimmt damit ziemlich überein.

Eine genaue Darstellung der syphilitischen Muskelveränderungen aus neuerer Zeit stammt von Neumanns Schüler Matzenauer (26). Ähnlich wie ersterer beschreibt auch er ein zelliges Infiltrat des interstitiellen Bindegewebes, das zum grössten Teil auf Proliferation der Zellen dieses, zum kleinsten auf Exsudation von Leukozyten beruht. Aus der Vermehrung der Perimysialzellen resultiert ein junges Granulationsgewebe in Netzform. Es finden sich meist Plasmazellen. Diese sind besonders um die Gefässe, welche auch endoarteritische Prozesse aufweisen, gelegen. Die Muskelfasern verhalten sich rein passiv. Erst wenn sie hochgradig rarifiziert sind, treten an ihnen degenerative (auch regenerative?) Prozesse auf.

Matzenauer (26) beschreibt zwei Fälle, in denen schon im Frühstadium solche diffuse Infiltrate zu eiterigen Einschmelzungen von Muskelsubstanz führten. Auch in einem Falle von Syphilis maligna praecox traten diffuse und knotige Infiltrate auf, die zum Teil zur Erweichung kamen. Matzenauer gibt eine Übersicht über die Fälle reiner Myositis diffusa. Er rechnet ausser seinen 11 Fällen hierher 4 von Notta (31), 11 von Mauriac (27), 1 von Neumann (30), 6 von Lewin (23), je 1 von Köbner, Hulisch (16), Rosenthal (36) und Rosenfeld (35), im ganzen 37 Fälle. Von diesen gehörten 22, also die überwiegende Mehrzahl, dem ersten Krankheitsjahre der Syphilis an.

Den Biceps hält auch Matzenauer für den am meisten befallenen Muskel. Im Gegensatz zu diesen diffusen Zellanhäufungen steht die zirkumskripte zweite Form, die gummöse. Virchow beschreibt die Muskelgummata als „durch eine feinzellige, überaus dichte Granulation des intramuskulären Bindegewebes mit frühzeitiger fettiger Degeneration" charakterisiert. Später kommt der Eindruck einer amorphen Infiltration zustande. Das zellige Stadium hält bei dem Muskelgummi relativ lange an. Nach Marfan und Tousset (25) stehen auch bei diesen gummösen Bildungen Gefässerkrankungen im Vordergrund.

Der Muskelgummiknoten kann auf die Fascie und das Unterhautzellgewebe übergreifen und so zu Ulzeration führen. Ausser Ulzeration und Erweichung, bieten grosse Gummata des Muskels, wie Neumann mit Recht betont, auch dadurch Gefahren, dass sie durch Druck auf die Muskulatur diese zum Schwund bringen, durch Kompression der Gefässe zu Stauungen und Ernährungsstörungen führen. Virchow betonte schon, dass die langen Muskeln am häufigsten von der Gummibildung ergriffen werden, dass besonders ihre Enden Prädilektionssitze sind, und dass die Erkrankung auch auf die Knochen übergehen kann. Im

übrigen sind die bei der diffusen Myositis erwähnten Muskeln auch bei der gummösen Lieblingssitz, doch ist das Gebiet der letzteren ausgedehnter (Neumann). Der Masseter ist häufig befallen (Boyer (5), Boinet (4), Blavette (3), Guyot [15]). Ein Befallensein des Zwerchfelles wird von Murchison (30) (unter gleichzeitiger Gummibildung im Stirnlappen und syphilitischen Veränderungen der Leber) beschrieben. Auch Bramann (6) betont den Ansatzpunkt der Muskeln an den Knochen als den hauptsächlichsten Sitz der Muskelgummata, diese selbst bezeichnet er aber als selten. Am häufigsten fand er sie noch am Musculus sternocleidomastoideus. Lorenz (24) hält sie seiner Statistik zufolge ebenfalls hier für relativ am häufigsten. Die Muskelgummata können sehr ausgedehnt sein. So beschreibt Virchow ein solches, das im Musculus longissimus dorsi von der Höhe des zweiten bis zum achten Brustwirbel reichte. Nélaton (29) wie Köhler (20) (zitiert nach Bramann [6]) beschreiben solche von 14 cm Durchmesser.

Besonders wichtig sind die Muskelgummata auch noch dadurch, das ihre Diagnose sehr schwierig und Verwechselungen hier häufig sind, worauf schon Virchow und später unter anderen besonders Bier (2) hinwiesen. So gaben die Fälle von Jones (19) und von Langenbeck (22) Veranlassung zur Annahme von Sarkomen und auch Verwechselungen mit Tuberkulose und Fibromen (Senftleben [38]) liegen nahe. Selbst die mikroskopische Untersuchung führt wie Virchow, Senftleben, Bramann etc. und an der Hand eines Falles auch Bier betonen, nicht immer zur sicheren Entscheidung.

Wie schon erwähnt, kombiniert sich die diffuse und gummöse Myositis häufig, indem letztere zu entzündlichen Prozessen in der Umgebung der Gummata führt, welche strahlige Ausläufer in das umgebende Gewebe senden. Die kombinierte Form, bei welcher sich zu diffuser Myositis multiplex zirkumskripte, brettharte Knoten gesellen, beschreibt vor allem Ostermayer (32) an der Hand von drei solchen Fällen. Matzenauer (26) macht besonders auf das nahe Zusammengehören der Myositis diffusa und gummosa aufmerksam, indem er die Entwickelung der letzteren aus ersterer annimmt.

Die ossifizierende Form der Myositis geht meist von Periostitis aus und betrifft zunächst das interstitielle Bindegewebe, sodann erst das Perimysium der Muskelfasern. Gewöhnlich schliesst sich der Prozess der ossifizierenden Myositis an gummöse oder diffus-entzündliche Formen an. Lewin (23) erwähnt ein Araberskelett, das er in Montpellier gesehen, bei dem eine grosse Zahl von Muskeln Ossifikationen ihrer Ansatzgebiete als Folgen einer syphilitischen Erkrankung aufwiesen.

5. Herz.

Literatur.

1. Adler, New York med. Journ. 1898. Oct. 22.
2. Ashby, Brit. med. Journ. 19. XI. 1887.
3. Balzer, Archiv der Phys. 1883. Bd. VI. S. 93.
4. Barr s. Jullien, Traité 1887.
5. Beer, Eingew. Syph. Tübingen 1867.
6. Brehme, Inaug.-Dissert. Halle 1883.
7. Breitmann, Wratsch 1901. Nr. 19.
8. Derselbe, Gaz. des hôpit. 1903. Nr. 22.
9. Brodowski, Virchows Archiv. Bd. 63. S. 128.
10. Browicz, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1877. Nr. 19.
11. Buchwald, Deutsche med. Wochenschr. 1889. Nr. 52.
12. Cayley, Tr. of path. Soc. 1875.
13. Coggeshall and Whitney, Boston med. and surg. Journ. 10. XII. 1896.
14. Cohnheim, Inaug.-Dissert. Würzburg 1891.
15. Cooper, Lancet 1882. I. pag. 141.
16. Councilman, Med. and surg. repts. of the Boston City Hospital. 5th Serie. Boston 1894.
17. Coupland, Brit. med. Journ. 1875. II. pag. 613.
18. Dandridge, Philadelphia med. and surg. reporter 1873.
19. Dittrich, P., Prager Vierteljahrsschr. 1852.
20. Dyce Duckworth, Lancet 19. X. 1895.
21. Ehrlich, P., Zeitschr. f. klin. Med. 1879. I, 2. S. 378.
22. Engel-Rinners, Festschrift für Meyer. Berliner klin. Wochenschr. 1892. S. 810.
23. Firket, Bull. de l'Acad. roy. de Med. Belge 1888.
24. Fränkel, A., Berliner klin. Wochenschr. 1894.
25. Friedländer, C., Berliner klin. Wochenschr. 1881. S. 69.
26. Friedreich, Virchows Handbuch der Pathol. u. Ther., Herzkrankheiten. Erlangen 1855.
27. Gamberini, Giorn. ital. d. mal. ven. 1866. pag. 5.
28. Gräffner, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1877. S. 611.
29. Gram, Nord. med. Arkiv 1903. Abteil. II. Anh.
30. Grassmann, Münchn. med. Wochenschr. 1897. Nr. 18 u. 19.
31. Handford, Brit. med. Journ. 1904. S. 1745.
32. Henderson, Tr. of path. soc. of London 1882/83. pag. 53.
32a. Derselbe, Lancet 1882. 23. Nov.
32b. Derselbe, Med. times and gaz. 1882. pag. 676.
33. Hertz, Virchows Archiv 1873. S. 421.
34. L'Honneur, Bull. soc. anat. 1856. pag. 12.
35. Hutchinson, London Hosp. Rept. 1866. pag. 382.
36. Jacquinot, Gaz. des hôpit. 1895. Nr. 93.
37. Jodlbaur, Inaug.-Dissert. München 1897.
38. Israel, O., Berliner klin. Wochenschr. 1895. Nr. 36.
39. Jürgens, Berliner klin. Wochenschr. 1889. S. 1074.
39a. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1891.
40. Kaposi, Lehrbuch.
41. Axel Key, Hygiea 1876.
42. Kockel, Arbeiten aus der med. Klinik zu Leipzig. 1893.
43. Lang, E., Syphilis des Herzens. Wien 1889.
44. Lancereaux, Traité, Paris 1886, und Arch. gén. 1873. pag. 42.

45. Lazarew, Presse méd. 1896. Nr. 103.
46. Lazarus-Barlow, Brit. med. Journ. 4. X. 1899.
47. Lebert, Iconogr. pathol. 1849.
48. Legg, Barth. Hosp. reports 1872.
49. v. Leyden, E., Deutsche med. Wochenschr. 1883. S. 419; Charité-Annalen 1883.
50. Loomis, Amer. Journ. of the med. sc. 1895.
51. Lorrain, Le mercredi méd. 1895. Nr. 48.
51a. Derselbe, Soc. anat. de Paris. 22. X. 1895.
52. Mackenzie, Med. times and gaz. 1879. pag. 281.
53. Mannino, Giorn. ital. d. mal. ven. 1881.
54. Massari, Le mercredi méd. 1895.
55. Mauriac, Wiener med. Presse 1889. Nr. 18; Sem. méd. 1889.
56. Mironowitsch, Wratschebnaja gaseta 1901.
57. Morgan, Clin. méd. des affect. du cœur et de l'aorte 1868.
58. Mraček, Archiv f. Dermat. Erg.-Bd. 1893. H. 2. S. 279.
58a. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1894. S. 936.
59. Nalty, Med. times and gaz. 1873.
60. Nekam, Ungar. Ärztever. 1891. 31. X.
61. Nikiforow, Wratsch 1889.
61a. Derselbe, Med. Rundschau 1889. S. 763.
62. Oppolzer, Wiener med. Wochenschr. 1870.
63. Orth, Lehrbuch der pathol. Anatomie.
64. Palma, Prager med. Wochenschr. 1892.
65. Pasteur, Lancet 1887. I. pag. 21.
66. Pearce Gould, Brit. med. Journ. 1875. II. pag. 613.
67. Pelletier, Arch. de méd. et pharmokol. 1890. pag. 369.
68. Pick, Tr. path. soc. 1868.
69. Potain, Gaz. des hôpit. Vol. 57.
70. Preis, Medicyna 1898. Nr. 41.
71. Putjatin, Virchows Archiv 1878. Bd. 74.
72. Quensel, Nord. med. Arkiv 1903. Abteil. II. Anh.
73. Reda, Gazz. degli osped. e delle Clin. 1895. Nr. 66.
74. Rendu, Gazz. degli osped. 1895. Nr. 66.
75. Ricord, Gaz. des hôpit. 1845.
76. v. Rosen, Archiv f. Dermat. 1862.
77. Rosenthal, O., Berliner klin. Wochenschr. 1900. S. 1081 u. 1109.
78. Runeberg, Deutsche med. Wochenschr. 1903. S. 4 u. 28.
79. Rutherford Haldane, Edinburgh med. Journ. 1862. pag. 435.
80. Scarenzio, Giorn. ital. d. mal. ven. 1866. pag. 180.
81. Schunemann, Allg. med. Zentral-Ztg. 1901. Nr. 51 u. 52.
82. Schwalbe, Virchows Archiv. Bd. 119. S. 271.
83. Shattok, Tr. of path. soc. 1881.
84. Stockmann, Gummiknoten im Herzfleische bei Erwachsenen. Bergmann 1904; refer. Zentralbl. 1904. S. 909 und Berliner klin. Wochenschr. 1905. S. 1086.
85. Stravino, Il Pragr. med. 1889. Nr. 17 u. 24.
86. Sweeny, Northwethern Lancet 1893. pag. 231.
87. Taneff, Inaug.-Dissert. Berlin 1896.
88. Thorel, Virchows Archiv 1899. Bd. 158. S. 274.
89. Teissier, Lyon méd. 1882; Annales de Dermat. 1883.
90. Turner, Brit. med. Journ. 1890.
91. Vononkoff, Med. mod. 1895. Nr. 9.
92. Virchow, Geschwülste Bd. II.
93. Wagner, E., Archiv der Heilkunde 1866.
93. Wagner und Kwiatkowski, Virchows Archiv 171. S. 369.

94. Wagner und Kwiatkowski, Wratsch 1902. H. 25 u. 26.
95. Wendt, zit. bei Wagner.
96. Wilks, Guys Hosp. Report 1863.
97. Withers Green, Lancet 1887. I.
98. Woloschin, Inaug.-Dissert. Petersburg 1895; s. Wiener klin. Rundschau 1895. Nr. 34.
99. Woltke, Medizin Obosrenje 1903. Nr. 16.

Eine besondere Stellung innerhalb des Muskelsystems nimmt naturgemäss der Herzmuskel einmal wegen seiner Wichtigkeit für den menschlichen Körper andererseits, da er besonders durch seine Beziehungen zu den anderen Teilen des Herzens — also Endokard und Epi- bezw. Perikard — besondere Verhältnisse bietet. Betrachten wir nunmehr die akquirierten syphilitischen Herzerkrankungen in ihrem Zusammenhang. Wir finden im Herzmuskel zunächst dieselben zwei Grundtypen wieder, einmal die spezifische, aber einfach fibröse Entzündung, die Myocarditis fibrosa und sodann die umschriebenen Knoten tertiärer Syphilis bei der Myocarditis gummosa. Wie bei den anderen Muskeln beschrieben, so kombinieren sich diese beiden Formen auch hier besonders häufig. Als Besonderheit kommt bei dem Herzen noch die Betrachtung der Koronararterien hinzu, da Veränderungen dieser bei ihrem bekannten anatomischen Verhalten ja die grössten Gefahren für den Herzmuskel in sich schliessen. Ausser der Myokarditis finden wir nun ferner eine syphilitische Endokarditis und ferner Perikarditis, von denen sich jede wieder in jene einfach entzündliche und in die zirkumskripte gummöse Form trennen lässt, zwischen denen auch hier keine ganz scharfe Grenze sich ziehen lässt. Dass nun die syphilitischen Erkrankungen der verschiedenen Herzlagen sich besonders häufig durch Übergreifen vom Muskel auf das Endokard, bezw. Perikard oder umgekehrt kombinieren, ist bei dem, was wir von den anderen Herzerkrankungen wissen, sehr naheliegend.

Beginnen wir mit den Myokarditiden. Bei der Myocarditis fibrosa findet sich zunächst wiederum eine Infiltration von Rundzellen entlang den Gefässen des interstitiellen Bindegewebes. Die Muskulatur leidet sekundär teils durch Druck von seiten der Proliferation des interstitiellen Bindegewebes teils infolge der durch die Gefässveränderung bedingten Unterernährung. An den Stellen wo Muskulatur zugrunde gegangen, tritt nun erst recht das Bindegewebe an ihre Stelle und so resultieren aus derbem Bindegewebe bestehende die Reste der degenerierenden Herzmuskelfasern und event. braunes Pigment einschliessende Schwielen. Diese können an Grösse und Zahl sehr verschieden sein, sind aber meist multipel. Sie können ein makroskopisch scharf umschriebenes Gebiet darstellen oder sich mit feinen Ausläufern allmählich

und mehr diffus in dem umliegenden, noch erhaltenen Muskelgewebe verlieren. Die Schwielen sitzen mit Vorliebe im linken Ventrikel, besonders nahe der Herzspitze. Ausser dieser mehr direkten fibrösen Entartung des Herzmuskels, bei der kleine Gefässe des interstitiellen Bindegewebes als verändert anzunehmen sind, müssen auch syphilitische endarteritische Veränderungen der Koronararterien einen Untergang des von diesen nicht mehr hinreichend mit Blut versorgten Muskelgebietes und somit die Bildung ebensolcher Schwielen bedingen, wie wir ja überhaupt wissen, dass auch bei nicht syphilitischen Erkrankungen der Koronararterien, z. B. der arteriosklerotischen Schwielenbildung die Folge ist.

Die diletären Folgen dieser syphilitischen Muskelschwielen müssen dieselben sein, wie diejenigen fibröser Herzmuskelherde überhaupt. Infolge Mehrarbeit wird der übrige Herzmuskel hypertrophieren, ist er nicht mehr imstande, diese Mehrarbeit durch die Hypertrophie zu kompensieren, so wird Dilatation der betreffenden Herzhöhle die Folge sein.

Ausser dieser aber wird auch der durch die Schwiele eingenommene Teil selbst, da er dem Blutdruck nicht, wie der Herzmuskel Widerstand leisten kann, allmählich dilatiert, nach aussen vorgebuchtet werden und es entstehen so die partiellen Herzaneurysmata, welche ebenso wie die Schwielen selbst ihren Lieblingssitz an der Herzspitze und nächstdem am Septum ventriculorum haben.

Die gummöse Myokarditis ist selten isoliert vorhanden, meist finden sich Gummata inmitten fibrösen Gewebes, sei es, dass sich eine einfache fibröse Myokarditis an Gummata in deren Umgebung anschliesst, sei es, dass die Schwiele als Ersatz an die Stelle eines partiell zerfallenen und resorbierten Gummiknotens getreten ist.

Die Herzgummata können an allen muskulösen Abschnitten des Herzens sich finden; ihr Bau ist der anderer Gummata. Dadurch, dass sich eine fibröse Myokarditis meist an sie anschliesst, sind sie vom übrigen Muskelgewebe scharf durch eine Art Kapsel getrennt.

Schon den ältesten Syphilis-Beschreibern war die Herzsyphilis bekannt.

Nach Rosenthal (77) beschrieb Lancisi schon Herzaneurysmen, die auf Syphilis beruhen sollten, Morgagni Veränderungen des Herzmuskels und Herzbeutels, Corvisart und Kreyssig solche des Endokards, die sie auf Syphilis bezogen.

Unsere positiven Kenntnisse von Herzsyphilis auf Grund anatomischer Präparate leitet 1845 Ricord (75) ein; es folgte Lebert (47) 1849 und Dittrich (19) 1852, L. Honneur (34) 1856 und 1859 Virchow (92). Er schrieb schon: „Es gibt also eine Perikarditis und Endocarditis syphilitica, eine einfache und eine gummöse Myokarditis und der Prozess im Herzen gleicht daher in jeder Beziehung dem Prozess

im Hoden und in der Leber.“ Also schon ganz die Einteilung, an welcher wir heute noch (siehe oben) festhalten.

Im Frühstadium sollen zwar schon Herzaffektionen vorkommen, diese sind aber nicht anatomisch erwiesen. Die oben beschriebenen Formen gehören dem tertiären Stadium an.

Sie traten nach Mauriac (55), Grassmann (30) und Buchwald (11) etwa 10 Jahre nach der Infektion ein. Doch veröffentlichten z. B. Pelletier (67), Hertz (33) und Mackenzie (52) Fälle von Herzsyphilis aus einer früheren Syphilisperiode und auch Rosenthal (77) berechnet nach seinen Beobachtungen das Auftreten der syphilitischen Herzaffektionen schon 2—4 Jahre nach der Ansteckung.

Die Herzsyphilis wird im ganzen für ziemlich selten gehalten; die Herzgummata gehören nicht zu den häufigsten.

Jullien sammelte 1886 30, Lang (43) 1889 44, Mauriac (55) im gleichen Jahre 25—30. Mraček (58) 1893 112 Fälle von Herzsyphilis. Quensel (72) betont, dass ein Urteil über die Frequenz der Erkrankung vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus durch die Schwierigkeit, die Prozesse als sicher syphilitische zu erkennen, erschwert wird. Buchwald (11) glaubt in 6 Jahren 20 Patienten, bei denen er Herzsyphilis mit Sicherheit diagnostizieren konnte, behandelt zu haben. Es handelte sich dabei ausschliesslich um Männer mittleren Alters; auch Mauriac (55) betont, dass Männer etwa sechsmal häufiger als Frauen befallen seien. Ähnlich Jacquinet (36) etc.

Die Myocarditis fibrosa greift öfters als die Gummen, auf das Perikard und Endokard über. Ihr häufigster Sitz ist zwar wie bereits erwähnt, der linke Ventrikel, doch können die Schwielen auch in anderen Teilen des Herzens sitzen. Die Papillarmuskeln sind sehr selten Sitz derselben, doch beschreibt schon Virchow einen derartigen Fall. Veränderungen der Chordae tendineae können sich anschliessen, (z. B. Virchow, Mracek). Ein grosses Gebiet des Herzens kann die schwielige Veränderung aufweisen. Die Herzaneurysmata infolge solcher syphilitischer Myokardschwielen sind besonders beschrieben von Virchow (2 Fälle), Nalty (59), Leyden (49), Mracek (58), Jodlbaur (37) etc.

Da diese fibröse Myokarditis wie andere syphilitische Erkrankungen mit Gefässveränderungen verläuft, nimmt nicht wunder, dass auf diese häufig hingewiesen wird, so von Henderson (32), Leyden (49), Putjatin (71), Ehrlich (21), Pasteur (65), Ashby (2), Mauriac (55), Jürgens (39), Mracek (58), Grassmann (30), Cauncilman (16), Adler (1). Letzterer konnte in Fällen von Lues, wo im Leben keine Herzsymptome bestanden und makroskopisch das Herz nichts Pathologisches darbot, mikroskopisch schon Gefässveränderung und kleinste Schwielenbildung feststellen. Am interessantesten ist hier die Beschreibung Ehrlichs. Er fand eine Endoarteritis syphilitica obliterans und auch Endophlebitis und an diese schlossen sich Infarktbildungen an, deren grösste haselnussgross war. Auch im Innern dieser fanden sich ähnlich veränderte, aber wie ihre Umgebung, nekrotische Gefässe.

In anderen Fällen sind es, wie bereits erwähnt, die grossen Koronararterien, welche syphilitische Veränderungen darbieten und so zu den Schwielen Veranlassung geben. Solche Fälle beschreiben z. B. Birch, Hirschfeld, Turner (90), Palma (64), Woloschin (98), Grassmann (30). Auch Gram (29) nimmt Ähnliches an. Orth (63) betont: „Und da sowohl Alkohol wie Syphilisgift unter den besonderen Ursachen der Endarteritis vorkommen, so können sie also sehr wohl auch für die von den Gefässen abhängige Schwielen die letzte Ursache darstellen. Die Syphilis wird besonders bei den in jüngeren Jahren auftretenden Schwielen stets als mögliche Ursache ins Auge gefasst werden müssen."

Wenn wie bereits erwähnt, die Myocarditis gummosa ebenfalls ihren Sitz meist am linken Ventrikel hat, so kann auch sie in allen muskulösen Teilen des Herzens vorkommen.

Grenouiller beschreibt die Gummata 9mal im linken, 6mal im rechten Ventrikel, 2mal im rechten Atrium, 1mal im linken. So beschreiben z. B. Friedreich (26), Friedländer (25), Jürgens (37), Handford (31) Knoten im rechten Ventrikel, Leyden (49), Jürgens (39), Henderson (32), Fränkel (24), Lorrain (51), Coggeshall und Whitney (43) solche im Septum, Axel Key (41) in beiden Herzhälften, Brehme (6) solche unter anderem in Papillarmuskeln und Trabekeln, Thorel (88) einen enorm ausgebreiteten Fall von Myocarditis fibrosa und gummosa. Auch Loomis (50) fand unter 1500 Sektionen Herzgummata meist im linken Ventrikel.

Nach seinen Angaben ist in seinen Fällen mit einer Ausnahme stets nur ein Herzgummiknoten vorhanden gewesen, während Jacquinet (36) letzteres — also ihre Multiplität — für das häufigere hält. Eine Literaturüberschau scheint allerdings diese letztere Ansicht zu bestätigen.

Renvers (Therapie der Gegenwart 1904, Nr. 10) fand unter 2000 Herzerkrankungen (klinisch beobachtet) nur 26 Fälle von Herzlues und nur dreimal Herzgummata.

Stockmann (84) hat die zirkumskripten Gummata des Myokards monographisch zusammengestellt und selbst vier Fälle beschrieben. Er findet in der Gesamtliteratur 76 solcher Fälle beschrieben und nimmt von diesen 53 als einigermassen sicher syphilitischen Ursprungs an.

Er fand in den Herzgummata, wie dies für die Gummiknoten im allgemeinen schon besprochen ist, Riesenzellen auch an Stellen, wo sie nicht aus degenerierten Muskelfasern hervorgegangen sein konnten. Ähnlich vorher schon Thorel (88). Die meisten Autoren nehmen bei den Herzgummata, ebenso wie bei der schwieligen Myokarditis endarteritische und periarteritische Prozesse an. Stockmann betont, dass die Gummata von kleinen Venen ausgehen sollen (cf. die schon zitierten und noch zu besprechenden Untersuchungen von Rieder u. a.).

Die einzelnen Fälle von Gummiknoten und Schwielen des Myokards führe ich aus der Literatur hier nicht an, da ausser den erwähnten

Punkten sich in diesen Arbeiten weniger prinzipiell Wichtiges als Kasuistisches vorfindet. Bei der relativen Seltenheit ausgesprochener und eindeutiger Fälle dieser Affektionen und bei dem sehr wechselnden Bild je nach Sitz, Ausdehnung etc. sind ja auch diese Mitteilungen wertvoll. Ich führe einen grossen Teil derselben unter Literatur an, wobei ich zum Teil der älteren, sehr ausführlichen Zusammenstellung Mraceks (58) folge und gehe hier nicht weiter auf die Kasuistik ein.

Einige Autoren zogen auch den nervösen Apparat des Herzens und vor allem dessen Ganglien in Betracht und machen syphilitische Erkrankungen derselben für einen Teil der Herzsymptome verantwortlrch. So z. B. Putjatin (71), Rumpf, Fournier, Lang (43), Rosenthal (77).

In sehr seltenen Fällen ist bei Syphilis auch eine amyloide Degeneration des Herzmuskels beobachtet worden, so z. B. von Loomis (50).

Die syphilitischen Veränderungen des Herzmuskels ziehen nun in sehr vielen Fällen je nach ihrem Sitz das Endokard oder Perikard in Mitleidenschaft und dies ist die gewöhnliche Entstehungsart der syphilitischen Perikarditis und Endokarditis. Es handelt sich hier um eine Verbreitung per continuitatem. Hierbei finden sich Veränderungen des Endokards weit häufiger als solche des Perikards, wie dies auch z. B. Mauriac (55) betont.

Die Endocarditis syphilitica leitet sich schon ihrer Gefässlosigkeit wegen stets von einer Myokarditis ab (Mracek). Die Endocarditis syphilitica parietalis ist dem Sitze der Gummiknoten und myokarditischen Schwielen des Herzmuskels entsprechend weit häufiger, als die valvularis und sie schliesst sich besonders an die fibrösen Schwielen — die oft grössere Ausdehnungen als die Gummata erreichen — an. Es gibt hier alle Übergänge von milchigen Trübungen bis zu gelblichweissen, manchmal knorpelharten und bis 1-mm (Virchow (92), Lebert (47), Mracek [58]) messenden Platten, die grosse Ausdehnung gewinnen können. Diese Endokardverdickungen unterscheiden sich zunächst in nichts von anderen nichtsyphilitischen, z. B. von den von mir beschriebenen, bei Insuffizenz der Klappen, meist der Aorta, vorkommenden Endokard-schwielen. Sie können auch oft höckerig uneben sein (z. B. Lebert (47), Mracek [58]) und ragen je nach der Beschaffenheit des darunter gelegenen Gummiknotens, bezw. der Schwiele ins Innere des Herzlumens vor oder sind eingezogen. Diese Endokardschwielen sind im ersten Stadium ihrer Entstehung naturgemäss zellreich und bestehen später aus derbem Bindegewebe. Sie können auch kleine gummöse Massen umschliessen, manchmal viele kleine Gummata nebeneinander und sitzen ebenfalls am häufigsten über dem linken Ventrikel. Einen derartigen Fall von gummöser Endokarditis beschrieb z. B. Dyce, Duckworth (20).

Weit seltener zwar aber ihres Sitzes wegen noch viel wichtiger sind die syphilitischen Klappen-Endokarditiden. Sie sitzen — meist nicht sehr ausgedehnt — am Klappenschliessungsrand, befallen meist nur eine Klappe oder den Teil einer Klappe und machen in der Regel weniger grosse Veränderungen als die eigentlichen Endokarditisformen. Diese Endocarditis syphilitica valvularis schliesst sich auch meist an Veränderungen des Herzmuskels direkt an, so in den Fällen Leberts (47), Virchows (92), Tissiers (89), Nikiforoffs (61), Barrs (4), Jürgens (39), Mraceks (58) (zitiert nach letzterem), Taneffs (87) und Israels (38).

Eine grosse Gruppe von angeblich syphilitischen Klappenerkrankungen, welche sich nicht von Veränderungen des Herzmuskels ableiten, betrachtet schon Mracek wohl mit vollem Recht als nicht syphilitische Erkrankung, bezw. Veränderung, sondern als gewöhnliche Endokarditis bei Syphilitikern. Denselben Standpunkt vertritt auch noch 1901 Breitmann (7, 8).

Solche Fälle sind denn auch im letzten Jahrzehnt weniger mitgeteilt worden als früher (schon Corvisart, Gamberini, Scarenzio etc.) Neumann führt folgende Autoren auf, welche die von der Endocarditis valvularis syphilitica noch am häufigsten betroffene Aortenklappe in dieser Weise verändert fanden. Es sind dies: Dittrich (19), Oppolzer (62), Leader, Wendt (95), Gamberini (27), Lombroso, Janeway, Mc Nalty (59), Graeffner (28), Landouzi, Cornil, De Castro, Matthieu, Lübbers.

Nach Kaposi (40) können Endokardschwielen auch verkalken.

Dass sich die Endokarditis durch Infektion besonders leicht zu einer ulcerösen sekundär gestalten kann mit allen Gefahren dieser, ist naheliegend. Ferner bieten die Endokardverdickungen des parietalen Blattes, wie der Klappen durch Thrombenauflagerungen (ebenso wie die ja auch meist mit Verdickung des parietalen Endokards verlaufenden Herzaneurysmen) die Gefahr der Embolie etc. dar.

Taneff (87) hat die Literatur zusammengestellt; er zählt 95 Fälle syphilitischer Endokarditis, von welchen er 10 als zweifelhaft ausscheidet und dafür einen neuen Fall beschreibt. Die Mehrzahl dieser Fälle (über $^3/_4$) rechnet er zur fibrösen retrahierenden Form der Endokarditis; von dieser unterscheidet er eine zweite seltenere, die verruköse syphilitische Endokarditis.

Solche auf Syphilis zu beziehenden Endokarditiden wurden z. B. beschrieben von: Wendt (95), Legg (48), Browicz (10), Henderson (32), Teissier (89), Pasteur (65), Cohnheim (14), Woltke (99), Lazarew (45), Taneff (87), Israel (38), Schwalbe (82) etc. etc. (siehe auch die schon oben zitierten).

Besonders erwähnen möchte ich noch den Fall von Israel (38), in dem die das Endokard des linken Vorhofs und den linken Vorhof, sowie die Mitralis befallende Affektion eine ausnehmend hochgradige

war, sowie den Fall Schwalbes (82), in dem die Pulmonalklappen von Gummata durchsetzt und eine Klappe ganz zerstört war, sowie noch den von Woloschin (98) veröffentlichten Befund ebenfalls eines ausnehmend hochgradigen Klappenbefallenseins. Endlich sei noch auf ein Unikum hingewiesen, indem Graeffner (28) (Cohnheim) ein quer durch den erweiterten rechten Ventrikel verlaufendes sehniges Septum beschrieb, das in letzter Instanz sich aus der Metamorphose eines Gummiknotens herleiten sollte.

Ebenso wie die Endokarditis sich an syphilitische Herzmuskelerkrankungen anschliesst, ist es mit der selteneren syphilitischen Perikarditis der Fall. Auch diese stellt sich gewöhnlich als einfach fibröse Form dar, sei es, dass wie meist nur das Epikard betroffen ist, z. B. in den Fällen von Henderson (32), Mracek (58) und Lazarew (45) oder dass beide Blätter ergriffen sind und es somit — sehr selten — sogar zur völligen Synnechie des Herzbeutels kommt, z. B. Friedreich (26), Leyden (49), Jürgens (39). Jene einfachen Perikardverdickungen bieten sich natürlich besonders makroskopisch ganz unter dem Bild dar, welches man als „Sehnenfleck“ bezeichnet. Man darf einen solchen aber naturgemäss — bei der Häufigkeit dieser — nur dann als syphilitische Affektion betrachten, wenn er sich unmittelbar an eine Herzmuskelerkrankung syphilitischen Ursprungs, meist einen Gummiknoten, seltener eine Schwiele anschliesst. Solches war z. B. in den Fällen von Ricord (75), Virchow (92) und mehreren von Mracek (58) beschriebenen der Fall.

Zu dieser einfach fibrösen syphilitischen Affektion des Perikards kommt nun noch eine zweite — seltene — die gummöse Perikarditis, bei welcher sich in der Perikardschwiele kleine Gummata finden. Solche werden z. B. von Lancereaux (44), Wagner (93), Orth (63) beschrieben.

Im Wagnerschen und in einem seiner eigenen Fälle sieht Mraček (58) die Knötchen des Pericard nicht als Gummata, sondern als Tuberkel an.

Eine besondere Form von Perikardveränderung, welche auf Syphilis bezogen wird, hat Balzer (3) beschrieben, nämlich zahlreiche kleinste Aneurysmata der Perikardialgefässe neben Verdickungen des Perikards und kleinen Adhäsionen zwischen dessen zwei Blättern.

Zum Schlusse möchte ich noch eine Anzahl zusammenfassender Arbeiten über Herzsyphilis oder bestimmte Formen dieser hier zusammenstellen, Abhandlungen, in welchen sich die Gesamtliteratur findet. Sie sind von den folgenden Autoren veröffentlicht: Jullien, Lang (43), Buchwald (11), Cohnheim (14), Mauriac (55), Mracek (58), Jacquinet (36), Grassmann (30), Rosenthal (77), Breitmann (7, 8), Stockmann (84).

6. Gefässe.

Literatur.

1. Abramow, Virchows Archiv 1902. Bd. 168. S. 456 und 1904. Bd. 178. S. 406.
1a. Derselbe, Zieglers Beitr. 1899. S. 202.
2. Amende, Inaug.-Dissert. München 1903.
3. Appel, Inaug.-Dissert. Würzburg 1894.
4. Arnsperger, Habilitationsschrift. Heidelberg 1903.
4a. Derselbe, Archiv f. klin. Med. Bd. 78. Heft 5 u. 6.
5. Audry, Journ. des mal. cut. 1905. Heft 6.
6. Backhaus, Inaug.-Dissert. Kiel 1897.
7. v. Baumgarten, P., Verhandlgn. der Deutschen path. Gesellsch. 1899. München.
7a. Derselbe, Archiv f. Heilk. 1875.
7b. Derselbe, Virchows Archiv Bd. 73. S. 90 und Bd. 76. S. 268.
8. Barbe, La France méd. 1898. Nr. 32.
8a. Derselbe, La France méd. 1884. pag. 661.
9. Barberet et Chouet, Rec. de mém. de méd. de Chir. et de Pharm. mil. 1879. pag. 486.
10. Bardachi, Zeitschr. f. Heilk. Bd. 24. Heft 10.
11. Beckh, Verhandl. d. Naturf.-Versamml. 1893 (Nürnberg).
12. Beck, Inaug.-Dissert. Basel 1903.
13. Benda, C., Verhandlgn. der Deutschen path. Gesellsch., Kassel 1903.
14. Derselbe, Lubarsch-Ostertag, Ergebn. etc. 1904. S. 196.
15. Beneke, R., Verhandlgn. der Deutschen path. Gesellsch., München 1899.
16. Birch-Hirschfeld, V., Archiv f. Heilk. 1875. S. 170.
17. Boudesio, Gaz. hebd. de Méd. et de Chir. 1900. pag. 44.
18. Bornstein, Inaug.-Dissert. Kiel 1903.
19. Bristowe, Lancet 14 u. 28. I u. II. 1877.
19a. Derselbe, Archiv f. Dermat. 1877.
20. Brouardel, Annales de Dermat. 1896. pag. 749. (Soc. franç. de Derm. et Syph. 8. V. 1896.)
21. Bruhns, Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 513.
22. Buchwald, A., Deutsche med. Wochenschr. 1889. Nr. 52.
23. Buchholz, Münchn. med. Wochenschr. 1889. Nr. 28.
24. De Castro, Unione med. égipt. 1884.
25. Chiari, H., Verhandlgn. der Deutschen path. Gesellsch., Kassel 1903.
26. Cornil, Journ. de conn. méd. prat. 1886. pag. 41.
27. Croft, Brit. med. Journ. 1880. Vol. II.
28. Deakin s. Mauriac pag. 833.
29. Dittrich, P., Prager Vierteljahrschr. 1849. Bd. 21. S. 21.
29a. Derselbe, Prager Vierteljahrsschr. 1852.
30. Dowse, Tr. of path. Soc. 1876.
31. Döhle, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 55. S. 190.
32. Durandard, Thèse. Paris 1903.
33. v. Düring, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 51.
34. Edmunds, Tr. of path. Soc. of London 1891/92. pag. 42.
35. Ensor, Lancet 1876. Vol. II. July.
36. Ernst, P., Korr.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1900.
37. Etienne, Annales de Dermat. et Syph. 1897. Heft 1—3.
37a. Derselbe, Gaz. hebd. 1897. Nr. 16; ref. Berliner klin. Wochenschr. 1897. S. 238.
38. Fahr, Virchows Archiv Bd. 177. S. 508.
39. Fränkel, A., Deutsche med. Wochenschr. 1897.
40. Friedländer, C., Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1876.

41. Friedreich s. Lang, Syphilis des Herzens. Wien 1889. S. 67.
42. Gayrand, Gaz. hebd. des sc. med. de Montpellier 1882. pag. 509.
43. Gamberini, Giorn. ital. d. mal. ven. 1866 und 1867.
44. Gerhardt, Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 24.
45. Girdwood, Lancet 1860. Vol. I.
46. Gosselin, Clin. chirurg. 1893. t. II. pag. 642.
47. Granhow s. Mauriac pag. 833.
48. Graeffner, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1877. pag. 611.
49. Hampeln, Berliner klin. Wochenschr. 1894. S. 1021, 1067.
50. v. Hansemann, D., Verhandlgn. des Kongr. f. inn. Med. 1899.
51. Hart, C., Virchows Archiv 1904. Bd. 177. S. 205.
52. Hawkins, Tr. of path. Soc. 1876.
53. Heine, Virchows Archiv 1902. Bd. 170. S. 257.
54. Heller, A., Münchn. med. Wochenschr. 1899. Nr. 50.
54a. Derselbe, Virchows Archiv 1903. Bd. 171. S. 177.
55. Hertz, Virchows Archiv 1873. Bd. 57. S. 421.
56. Herzog, M., Chicago med. Rec. April 1899.
57. Heubner, Die luetischen Erkrankungen der Hirnarterien. Leipzig 1874.
58. Heusard, Thèse. Paris 1898.
59. Heydenreich, Inaug.-Dissert. München 1901.
60. Heiberg, Norske med. Selskab 1876. 22. III.
61. Hobbs et Jouchère, Le mercredi méd. 1894. Nr. 22.
62. Hoffmann, E., Archiv f. Derm. Bd. 73. S. 39 u. 245.
62a. Derselbe, Berliner dermat. Gesellsch., 3. III. 1903.
62b. Derselbe, Gesellsch. der Charitéärzte, 28. V. 1903; Berliner klin. Wochenschr. 1904. S. 149.
63. Huber, F., Virchows Archiv 1880. Bd. 79. S. 537.
64. Hutchinson, Med. times and gaz. 1884. pag. 347.
65. Jaccoud, Sem. méd. 1887. Nr. 2.
65a. Derselbe, Gaz. des hôpit. 1888. pag. 1239.
65b. Derselbe, Union méd. 1888. pag. 745.
66. Jacoby, Charité-Annalen 1897. S. 229.
67. Janeway, Med. record. 1872. pag. 304.
68. Joachim, Inaug.-Dissert. München 1904.
69. Kalindero et Babes, Roumaini méd. 1894. pag. 129.
69a. Dieselben, Annales de l'Inst. de path. et de bact. de Bucarest 1898. pag. 374.
70. Kanders, Wiener klin. Wochenschr. 1891. S. 782.
71. Kraemer, Inaug.-Dissert. München 1902.
72. Kaufmann, E., Lehrbuch der spez. Pathol. S. 69.
73. Kirmisson, Gaz. des hôpit. 1888.
74. Klotz, Amer. Journ. of med. sc. 1889. pag. 152.
75. Köster, K., Sitzungsber. der Niederrh. Gesellsch. Bonn 1875.
75a. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1875. Nr. 23.
76. Kundrat, Anz. K. K. Gesellsch. der Ärzte in Wien 1882. Nr. 1.
77. Lancereaux, Traité pag. 308.
77a. Derselbe, Gaz. des hôpit. 1876. 4. III.
78. Maclean, Brit. med. Journ. 1874. 4. III.
79. Lancisi, De motu cordis et aneurysmatibus. 1728.
80. Landouzy, Gaz. des hôp. 1885. pag. 1009.
81. Lang, Jahrb. der Wiener K. K. Krankenanstalten 1895.
81a. Derselbe, Vorlesungen über Syphilis. Wiesbaden 1884. S. 299.
82. Langenbeck, Archiv f. klin. Chir. Bd. 26. S. 277.
82a. Derselbe, Zentralbl. f. Chir. 1880. S. 772.
83. Laveran, L'Union 1877. pag. 149.

84. **Leader**, Tr. of path. Soc. 1868. pag. 94.
85. **Leudet**, New York Journ. of med. 1851. pag. 181.
85a. **Derselbe** s. **Mauriac** und **Kaposi** (pag. 263).
86. **Létienne**, Bull. de la Soc. anat. 1889. Dec.
87. **Lichtenstein**, **Leyden**-Festschrift (Intern. Beitr. z. Med., E. v. **Leyden** z. Feier seines 70. Geburtstages 1902, Berlin, Hirschwald) II. S. 451.
88. **Lombroso**, Giorn. ital. d. mal. ven. 1867. pag. 96.
89. **Lomikowsky**, Archiv f. Dermat. 1879. S. 335.
90. **Lubbers**, Tijdschr. voor Neederl. Ind, 1895; s. **Virchow-Hirsch**, Jahresber. 1896. S. 505.
91. **Maclean**, Brit. med. Journ. 1876. March.
92. **Malmsten**, Aorta-Aneurysma. Etiologi. Stockholm 1888.
93. **Marcus**, Archiv f. Derm. 77. Heft 3. S. 43.
94. **Marfan-Aubry**, Pragr. méd. 1886. pag. 866.
95. **Marfan** et **Toupet**, Annales de Dermat. 1890. Nr. 8 u. 9.
96. **Matani**, De aneurysmat. praecordior. morb. in lue ven. 1756.
97. **Matthieu**, Gaz. des hôpit. 1888.
98. **Mazzoni**, Gazz. di med. 1882. pag. 183.
99. **Mendel**, Annales de Dermat. 1890. pag. 11.
100. **Mönckeberg**, Med. Klinik 1905. Nr. 41.
101. **Molinari**, Inaug.-Dissert. Leipzig 1905.
102. **Morgagni**, De sedib. et causis morbor. T. I. pag. 297 und T. II. pag. 369. Venet. 1861.
103. **Mracek**, Archiv f. Dermat. 1887. S. 117.
104. **Myers**, Brit. med. Journ. 1875. Nr. 27.
105. **McNalty**, Med. times and gaz. 1873. pag. 624.
106. **Nauwerck** und **Eyrich**, **Zieglers** Beitr. 1889. Bd. V.
107. **Neumann**, J., Syphilis S. 524.
108. **Obrzut**, Abhandlgn. der Böhm. Akad. 1896. Nr. 21.
109. **Oca**, **M. de**, Gaz. med. di Mexico 1869. pag. 134.
110. **Oedmansson** s. **Virchow-Hirsch**, Jahresber. 1869. Bd. II. S. 561.
111. **Oppolzer**, Wiener med. Wochenschr. 1860.
112. **d'Ornellas**, Annales de Dermat. 1888.
113. **Orth**, Verhandlgn. der Deutschen path. Gesellsch., München 1899.
114. **Ostwald**, Thèse de Paris, Janv. 1891.
115. **Payne**, Tr. of path. Soc. 1874. Vol. 25. pag. 49.
116. **Palma**, Prager med. Wochenschr. 1892. Nr. 6. S. 55.
117. **Pawlow**, **Botkins** Hospitalzeitung 1897. Nr. 42—46.
118. **Peau**, Gaz. méd. de Paris 1886.
119. **Pepper**, Boston med. and surg. Journ. 1878. S. I.
120. **Ponfick**, Verhandlgn. der Deutschen path. Gesellsch., München 1899.
121. **Proksch**, Archiv f. Dermat. 1878. S. 31.
121a. **Derselbe**, Wiener med. Blätter 1884.
121b. **Derselbe**, Venen-Syphilis. Bonn 1898; s. Berliner klin. Wochenschr. 1898. S. 1134.
122. **Puppe**, Deutsche med. Wochenschr. 1894.
123. **Pye Smith**, Brit. med. Journ. 1896 (25. I.); Lancet 1896 (25. I.).
124. **Rasch**, Archiv f. Derm. 1899. Bd. 47. S. 15.
125. **Ravagli**, Cincinn. Lancet-Clinic. 17. X. 1903.
126. **Ravenna**, Ital. path. Gesellsch.. 3. Tagung, Rom 1905; s. Zentr. für allg. Path. 1906. S. 318.
127. **Renvers**, Therapie der Gegenwart 1904. Nr. 10.
128. **Le Roux**, Dublin Journ. of med. sc. 1891. pag. 490.
129. **Ruckert**, Inaug.-Dissert. Berlin 1899.

130. Ruge, H., Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 11.
131. Schwyzer, New York and Phil. Med. Journ. 1904, May 28, July 9 and Aug. 6.
132. Schütz, Prager med. Wochenschr. 1878.
133. Schuster, Archiv f. Dermat. 1889. S. 779.
134. Seitz, Korr.-Bl. für Schweizer Ärzte 1897. Nr. 11.
135. Stanziale, Annal. di Neurolog. 1893. Fasc. 1—3.
136. Steenberg, s. Canstatts Jahresber. 1861. Bd. IV. S. 328.
137. Straub, Verhandlgn. der Deutschen path. Gesellsch., München 1899.
138. Suckling, Gaz. hebd. de méd. et de chir. 1889. Nr. 45.
139. Testa, De aneurysmate syph. in de re med. et chir. epist. 1781.
140. Thibierge, Gaz. des hôpit. 1889. Nr. 11.
141. Turner, Lancet 1889. pag. 985.
142. Vallin, Gaz. des hôp. 1879. pag. 205.
143. Virchow, Virchows Archiv. Bd. 1 u. 15.
143a. Derselbe, Krankh. Geschwülste. S. 518.
144. Vix, Inaug.-Dissert. Erlangen 1901.
145. Wagner, E., Archiv f. Heilk. 1866. S. 526.
146. Wagner und Qwiatkowski, Archiv f. Derm. Bd. 69. S. 448.
147. Weber s. Schmidts Jahrb. 1864.
148. Weber, Amer. Journ. of med. sc. 1896. Nr. 5.
148a. Derselbe, Brit. Journ. of Dermat. 1899.
149. Weichselbaum, Wiener allg. med. Zeitg. 1877. S. 266 u. 275.
150. Welch, Lancet 1875. Bd. II. S. 769.
151. Wendeler, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1895. S. 161.
152. Wendt, Archiv f. Heilk. 1866. S. 524.
153. Wiesmüller, Inaug.-Dissert. München 1902.
154. Woloschin, Inaug.-Dissert. Petersburg 1894.
155. v. Zeissl, H., Wiener med. Blätter 1879. Nr. 24—27.
156. Ziegler, E., Verhandlgn. der Deutschen path. Gesellsch., München 1899.
157. Zuber, Bull. de la Soc. anat. Paris 1896. pag. 129.

Von grösster Bedeutung sind die Veränderungen der Gefässe; haben wir doch in jedem Kapitel gesehen, wie fast jede syphilitische Veränderung mit einer Affektion der kleinen Gefässe beginnt und haben wir doch auch die syphilitischen Veränderungen grösserer Gefässe schon beim Herzen in Betracht ziehen müssen.

Ein Zusammenhang der Syphilis mit Gefässerkrankungen ist schon sehr lange bekannt.

So bezogen schon Ambroise Paré im 16. Jahrhundert, Bianchi an der Grenze des 17. und 18. Jahrhunderts (von Morgagni (102) erwähnt), ferner Lancisi, Matani, Morgagni (102) und Testa (139) Aneurysmen auf Syphilis. Wie Proksch (121) wieder eruierte, sind Morgagni aber auch schon Erkrankungen kleinerer Gefässe bei Syphilis bekannt gewesen.

Genauere Untersuchungen stammen auch hier naturgemäss erst aus modernerer Zeit. Dittrich (29), Virchow (143) beschrieben atheromatöse Veränderungen der grösseren Gefässe bei Lues, andere so Steenberg (136) an Gehirngefässen, Weber (147) und E. Wagner (145) an der Pulmonaris, Zeissl (155) und Lomikowski (89) an Armarterien, Lang (81a) an denen der unteren Extremität. Ferner häuften sich die Arbeiten über Aneurysma bei Lues und den Zusammenhang beider, so Mittei-

lungen von Lancereaux (77a), Hertz (55), Mc Nalty (105), Langenbeck (82), Maclean (91) usw. usw.

Noch wichtiger sind in ihrer Bedeutung für die Organe die in der Folgezeit festgestellten Veränderungen der kleinen Gefässe auf syphilitischer Basis. Hier seien nur Autoren wie Heubner (57), Birch-Hirschfeld (15), Baumgarten (7a), Friedländer (40), Huber (63) genannt. Die meisten dieser Beobachtungen betreffen die Gehirnarterien.

Zum Schlusse sind auch syphilitische Veränderungen der Venen — die der kleinen sind ja schon mehrfach besonders an der Hand der Riederschen Feststellungen besprochen — öfters untersucht worden.

Unzählig sind die klinischen, auch die Anatomie mit in Betracht ziehenden, oder auch eigene histologische Untersuchung darbietenden Abhandlungen über die Syphilis der Gefässe und ganz besonders über die der Gehirngefässe einerseits, über Aneurysmen, besonders der Aorta, andererseits. Von allen diesen soll ein kleiner Bruchteil nur hier angeführt werden. Das in den meisten Fällen nur sehr wenig charakteristische Bild der luetischen Gefässveränderung — so dass diese von der so verbreiteten einfachen Altersatheromatose meist kaum mit Sicherheit zu trennen ist — und vor allem der bis in die letzte Zeit diskutierte Zusammenhang zwischen Lues und Aneurysma bringen es mit sich, dass gerade hier sehr viele Fälle beschrieben sind, welche durchaus nichts für Syphilis Beweisendes haben und dass deshalb gerade hier ein grosser Teil des zusammengetragenen Materials keine grosse Beweiskraft hat.

Ich gliedere im folgenden den Stoff in vier Hauptteile:

1. Syphilitische Veränderungen der Arterien,
2. Aneurysmen,
3. syphilitische Veränderungen der Venen,
4. syphilitische Veränderungen der Gehirnarterien.

Diesen letzten Abschnitt sondere ich und nehme ihn zum Schlusse, weil er sich ohne dem Thema Gewalt anzutun, kaum von den syphilitischen Veränderungen des Gehirns abtrennen lässt.

Während die grossen Arterien bei syphilitischen Veränderungen meist diese nur in einem Teil ihrer Zirkumferenz darbieten, findet man bei den kleineren und kleinen Gefässen dieselben oft den ganzen Umfang einnehmen, so dass häufig vollständige Obliterationen zustande kommen. Die Syphilis der grossen Gefässe ist am bekanntesten in der Aorta. In den meisten Fällen nun unterscheidet sich diese recht wenig von den gewöhnlichen Sklerosen der Aorta, d. h. der Endoartitis chronica deformans. In andern Fällen aber, und das ist meist in noch nicht allzuweit fortgeschrittenen der Fall, bestehen deutliche Unterschiede, die ein ziemlich typisches Bild der syphilitischen Aortensklerose

aufrollen, wie es zuerst von Doehle (31) und anderen Schülern Hellers, sowie diesem selbst (54) beschrieben und betont wurde. Diese typischen Fälle aber sind augenscheinlich die massgebenden. Da nun durch diese der Zusammenhang zwischen Syphilis und einer Form der Aortensklerose sicher erwiesen erscheint, ist er in vielen anderen Fällen auch bei weniger oder gar nicht typischen makroskopischen und mikroskopischen Bildern aus dem Vorhandensein anderer syphilitischer Veränderungen oder auch nur aus dem Bekanntsein einer syphilitischen Vorgeschichte des betreffenden Falles erschlossen worden. Muss man doch bei jedem jugendlichen Individuum, bei dem sich keinerlei sonstiger Grund für Aortensklerose auffinden lässt, bei dem Bestehen einer solchen an Syphilis denken.

Die syphilitische Aortenveränderung hat Marchand als „schwielige Sklerose" bezeichnet, eine sehr zutreffende Bezeichnung. Heiberg 60) vergleicht die Innenfläche einer solchen Aorta mit Chagrinleder, diese ist bei der Erkrankung auf grössere Strecken hin in ein schwieliges Gewebe verwandelt. In ihm finden sich Runzeln und dazwischen tiefere Buchten. Diese bindegewebigen Veränderungen halten sich lange als solche; weit weniger als bei gewöhnlicher Aortensklerose kommt es zu Verfettungen und Verkalkungen. Sind solche vorhanden, so kann es sich immer noch um Zusammentreffen mit letzterer handeln.

v. Hansemann (50) betont die diffuse Verbreitung der Prozesse bei der syphilitischen, im Gegensatz zur einfach arteriosklerotischen Aortitis.

Am charaketristischten für die syphilitische Aortitis scheint ihr Sitz zu sein; dies geht aus zahlreichen Literaturangaben hervor (ich erwähne z. B. drei von Kaufmann [72] erwähnte Fälle), auch Mönckeberg (100) betont dies neuerdings wiederum, ich kann mich dem völlig anschliessen auf Grund eigener Erfahrung. Mönckeberg hebt hervor, dass die gewöhnliche Arteriosklerose anfängt und ihren Hauptsitz hat in der absteigenden Aorta, im unteren Teil der Bauchaorta; es ist das — im Gegensatz zu manchen anderen Angaben — auch nach meinen auf diesen Punkt gerichteten Beobachtungen fast ausnahmslos der Fall. Fast ebenso ausnahmslos wird nun andererseits die syphilitische Aortensklerose von ihren Beschreibern in die oberste Aorta dicht unterhalb der Klappen und oft nur hierhin lokalisiert. In 4 von mir jüngst sezierten Fällen von auch sonstige Zeichen von Syphilis aufweisenden Männern mit sehr typischer schwieliger Sklerose war dies ebenfalls der Fall. Oder auch, wenn der Prozess etwas weiter hinabreichte, so hörte er unterhalb des Zwerchfelles meist scharf abgesetzt auf und nimmt auf jeden Fall wenigstens nach unten allmählich an Intentität ab.

Noch charakteristischer ist nun in reinen Fällen der Unterschied zwischen gewöhnlicher Endarteritis und syphilitischer Aortensklerose mikroskopisch. In relativ frühen Fällen lässt sich feststellen, wie dies vor allem auch Köster (75) und Chiari (25) getan hatten, dass bei den letzteren die Veränderungen der Adventitia und Media die primären und hauptsächlichsten zu sein scheinen, während sich eine Endarteritis nur anschliesst, während bei dem gewöhnlichen Atherom, wie ja schon im Namen Endaortitis chronica deformans liegt die Veränderungen der Intima den Prozess einleiten und beherrschen. Die Adventitia weist zunächst Ansammlungen von Rundzellen auf, unter denen sich auch eventuell Riesenzellen finden, sie liegen besonders um die Vasa vasorum; in späteren Stadien findet sich an Stelle dieser Granulationszellen derbes Bindegewebe, ganz die gleichen Veränderungen weist die Media auf und zwar in demselben Stadium wie die Adventitia. Im letzten Stadium lässt sich an solchen Rollen eine scharfe Grenze zwischen Media und Adventitia nicht mehr ziehen. Heydenreich (59) fand stellenweise alle drei Schichten der Aorta ohne Grenze. Er stellte in den Herden ausser Rundzellen auch epitheloide Zellen fest, das an die Stelle beider getretene Bindegewebe hing unmittelbar zusammen. Auf letzterem beruht das makroskopiseh erkennbare Bild. Die Intima ist auch mikroskopisch am wenigsten beteiligt, allerdings häufig auch mit Rundzellen durchsetzt oder bindegewebig verdickt. Die regressiven Metamorphosen sind meist sehr gering.

Heller (54), Lancereaux (77), v. Düring (33), Stanziale (135), Obrzut (108), Beck (12), Joachim (68), Backhaus (6), Rasch (124), Heine (53), Döhle (31) und Chiari (25) stellen die Veränderung der Media in den Vordergrund, letzterer bezeichnet den Prozess daher (und ebenso Rasch [124]) als „Mesaortitis productiva". Orth (113), Weichselbaum (149), Nauwerck-Eyrich (106) und Abramow (1) lassen gleichzeitig auch die Intima primär am Prozess beteiligt sein.

Am schwierigsten zu beurteilen ist die Frage nach dem sicheren Zusammenhang dieser Veränderung mit Syphilis. Zunächst ist auf das von der typischen Arteriosklerose ziemlich verschiedene eben geschilderte Bild hinzuweisen, wenn auch nur selten die Bilder so rein die meisten Fälle fraglich in der einen oder anderen Richtung sind; sodann spricht das häufige Zusammenfallen mit Lues für diese Genese. Mönckeberg (100) berechnet, dass unter den publizierten Fällen in 33% sichere syphilitische Veränderungen vorgelegen, in 44% sogenannte parasyphilitische Affektionen bestanden. Auch Mönckeberg betont, wie Heller (54, 54a), das vorwiegend jugendliche Alter der diese Veränderungen darbietenden Personen. Über die Frage des Zusammenhanges ist nun sehr viel diskutiert worden und gar verschieden sind

die Meinungen, wie weit man sich hier auf festem Boden befindet, noch heute. Ich folge in folgender Aufzählung einiger Ansichten über diesen Punkt der Zusammenstellung Mönckebergs. Heller und ebenso Doehle betrachten den Prozess als Mesateritis syphilitica.

Sie sahen Riesenzelllen, Nekrosen etc. und sehen einen Teil der Herde somit als miliare Gummata an. Diese haben ebensowenig durchaus Charakteristisches an sich als die sonstigen für syphilitisch gehaltenen Affektionen anderer Fundorte.

Puppe (122), Straub (137), Beck (12), Joachim (68) u. a. teilen diese Ansicht. Benda (13) nimmt an, dass die Schwielen den Endakt eines Prozesses bedeuten, der völlig abgelaufen ist und dass solche vollständige Heilfähigkeit mit einer derartigen Narbenschrumpfung nur bei einem Prozess nämlich eben dem gummösen bekannt ist. Er fand auch Fälle von echter gummöser Aortitis mit Übergang in schwielige Sklerose. Zwar erkennt Benda (13) die kleinen frischen Herde nicht mit Heller als miliare Gummata, sondern nur als kleine banale Entzündungsherde an, den ganzen Prozess nennt aber auch er einen gummösen mit narbigem Ausgang.

Auf der anderen Seite haben Ponfick (120), v. Baumgarten (7), Ziegler (156), Orth (113) u. a. den Prozess nicht als spezifisch anerkannt und in der Diskussion zu Staubs Vortrag (II. Tagung der deutschen pathol. Ges.) vor zu schneller Beurteilung gewarnt. Ziegler hat betont, dass dieselbe Veränderung auch bei Kokkeninfektionen vorkomme. Dieser Ansicht, dass diese Veränderungen nicht spezifisch sind, schliesst sich nun auch der neueste Bearbeiter dieses Stoffes, Mönckeberg (100), an. Er leugnet nicht das Vorkommen echter gummöser Aortitis, hat sie aber in seinem umfangreichen Material nicht beobachtet. Für gewöhnlich hält er den Vorgang so, dass Schädigungen die Media treffen, deren Folge eine Entzündung ist, mit Ausgang in Narbengewebe. Um kleine Gummata handelt es sich in jenen kleinen zelligen Herden nicht, denn erstens die Nekrose betrifft Wandbestandteile der Aorta, nicht das neugebildete Granulationsgewebe, und zweitens besteht eine Anordnung, wie sonst bei Granulationsgeschwülsten nicht. Aber auch sonst sieht Mönckeberg keine Veranlassung mit Benda (13) ein Entstehen jener Narben aus wirklichen Gummata anzunehmen. Für die meisten Fälle lehnt Mönckeberg also die Bezeichnung als syphilitische Sklerose ab. Ein Teil dieser mag parasyphilitisch sein aber in 23 % der Fälle versagt jedes Heranziehen einer syphilitischen Affektion. In zwei Fällen glaubt Mönckeberg im Anschluss an die oben erwähnte Erfahrung Zieglers die schwielige Aortitis auf eine Kokkeninfektion beziehen zu dürfen. Einen ähnlichen Standpunkt vertreten auch z. B. Fahr (38), der auch Alkohol und andere Infektionskrankheiten heranzieht, Molinari (101),

der die Syphilis auch nur in einem Teil der Fälle als ätiologisches Moment gelten lässt und Abramow (1), der die Veränderungen nicht für spezifisch hält und sie als parasyphilitisch bezeichnet. Letzterer untersuchte selbst sechs Fälle.

Eine ähnliche Ansicht, wie alle diese Autoren, die aber doch die syphilitische Natur der Affektion schärfer betont, hatte vorher schon Chiari (25) in seinem Referat vor der deutschen pathologischen ausgesprochen. Auch er leugnet nicht dass eine echte gummöse Aortitis vorkommt, in seinen Fällen fehlt aber jede Verkäsung in den Entzündungsherden, und er betrachtet sie daher nicht als gummös. Sie lehnen sich aber an jene gummösen Aortitiden an und er hält sie somit doch für einen Effekt der Syphilis, wobei es zunächst nicht auszuschliessen ist, dass auch andere ätiologisch wirksame Momente das Bild der schwieligen Aortitis erzeugen mögen.

Heine (53) beschrieb drei Fälle von Mesaortitis gummosa in denen er in der Media Herde mit Leukozyten, epitheloiden Plasmazellen und Riesenzellen fand; aber auch in nicht luetischen Fällen fand Heine mesaortitische Herde, allerdings ohne Riesenzellen. Die Entscheidung im Einzelfall, ob Lues vorliegt ob nicht, hält er somit für oft sehr schwer, bei abgelaufenen Entzündungsprozessen für unmöglich.

v. Hansemann (50) betont als Unterschied zwischen arteriosklerotischen und syphilitischen Gefässveränderungen, dass erstere neugebildete elastische Fasern enthalten, letztere dagegen nicht. Er lässt den luetischen Prozess stets perivaskulär beginnen, ausgehend von den Endothelien der Lymphbahnen und Spalten und von hier auf die Lymphgefässe der Vasa vasorum und diese selbst und so die Adventitia der grösseren Gefässe übergreifend. Eine ähnliche Annahme betont Herzog (56). Schwyzer (131) bespricht die frühzeitige Zerstörung der elastischen Fasern bei der syphilitischen Aortitis.

Ich glaube, dass sich diese letzte Auffassung der syphilitischen Gefässveränderung am unschwersten in das allgemeine Schema der tertiär syphilitischen Veränderungen einpassen lässt. Wir sahen fast überall die Lymphbahnen bzw. die kleinen Venen und kleinen Arterien zuerst ergriffen, so wird es wohl auch an den grossen Gefässen sein, dass nämlich hier die Vasa vasorum und ihre Umgebung zuerst erkranken und die syphilitische Erkrankung dann weiterleiten.

Im Einzelfalle, wenn derselbe schon weiter fortgeschritten ist, wird es nun kaum entscheidbar sein, ob ein syphilitischer Prozess vorliegt ob nicht. Wie bei allen anderen Organen werden wir auch im Gefässsystem zwei syphilitische Prozesse voneinander unterscheiden, erstens die echt gummösen und zweitens einfach entzündliche. Dass erstere vorkommen hat Doehle (31) und die Hellersche Schule zuerst be-

wiesen und haben zahlreiche Fälle, von denen oben einige angeführt sind, festgestellt. Immerhin scheint diese Aortitis bezw. Arteriitis gummosa ziemlich selten zu sein. Dass diese sich mit der einfach entzündlichen Form kombinieren kann, ist in Analogie mit allen anderen Fundorten anzunehmen, so sind z. B. die Bendaschen Fälle aufzufassen. Ebenso ist es sicher, dass eine echt gummöse Form zu einer einfach entzündlichen „abheilen" kann. Daraus darf nun nicht geschlossen werden, dass einer derartigen einfach entzündlichen Form Gummata vorangegangen sein müssen. Sie tritt wohl häufig in Analogie zu den syphilitischen Erkrankungen anderer Organe als solche von vorneherein auf[1]). Diese einfach entzündliche Form hat nun naturgemäss sehr wenig Charakteristisches, hier im Gefässsystem noch weniger als an anderen Fundorten, da ja hier entzündliche Veränderungen so wie so mit vorschreitendem Alter die Regel sind. Charakteristisch soll der Unterschied sein, dass diese in der Media und Adventitia jene in der Intima beginnen, aber im Einzelfall ist der Ausgangspunkt häufig nicht mehr feststellbar und zudem ist obiger Unterschied nicht unbestritten festgestellt. Es liesse sich auch wohl annehmen, dass die Syphilis zwar vorzugsweise von der Adventitia bzw. Media aus einwirkt, dass dieselben Bilder aber zustande kommen, wenn andere z. B. bakterielle Erkrankungen von hier aus beginnen, so dass also dann eine solche Affektion doch nicht für Syphilis charakteristisch wäre. Andererseits kann man sich sehr gut vorstellen, dass die Syphilis von der Intima aus ins Gebiet der sogenannten parasyphilitischen zu rechnende Erkrankungen der Gefässe hervorriefe; reagieren doch die Gefässe besonders leicht auf alle Schädigungen des Gesamtkörpers und solche werden doch sicher mit der Syphilis im hohen Grade gesetzt. Es wäre so ganz gut zu erklären, wie gerade bei Lues in jugendlichem Alter schon Veränderungen der Gefässe gefunden werden können, ohne ihrer Struktur nach syphilitische zu sein. Und diese letztere wird doch in der Tat in einem sehr grossen Prozentsatz der Fälle vermisst. So würden sich bei bestehender Syphilis spezifische und nicht spezifische Prozesse durchflechten und wir können nur die echte Arteritis gummosa als zweifelloses Produkt der Syphilis hinstellen, während ein grosser Teil der rein schwieligen Sklerose zwar sicher ins Gebiet der Syphilis gehört, es sich aber im Einzelfall nicht entscheiden lässt, ob diese oder eine andere Ätiologie zutrifft, da sie nichts Charakteristisches hat.

Nur nebenbei sollen die Gefahren erwähnt werden, welche die syphilitische Sklerose der Aorta durch Übergreifen auf die Aortenklappen und Verschluss der Koronararterien mit sich bringen kann.

---

[1]) Für diese Ansicht spricht auch ein neuerdings von Reuter (Zeitschr. f. Infektionskrankh. Bd. 54. S. 49) gemachter Befund, der in den Herden schwieliger Aortitis zahlreiche Syphilisspirochäten fand. Lubarsch.

Wie auch von aussen durch syphilitische Erkrankungen eine Stenose der Aorta bewirkt werden kann, dafür liefert Nikiforows Fall ein Beispiel, in dem narbige Schrumpfung in der Umgebung einer gummösen Bronchiallymphdrüse Stenose der Aorta ascendens bewirkte.

Ebenso wie in der Aorta finden sich luetische Veränderungen an allen möglichen anderen grösseren Gefässen. Am meisten sind unter diesen diejenigen des Gehirns befallen oder wenigstens beschrieben worden, von ihnen soll weiter unten noch die Rede sein.

Neumann (107) gibt von den grossen Gefässen die Aorta, Pulmonalis, Subclavia, Femoralis und Poplitea als Sitze syphilitischer Gefässveränderungen an.

Eine syphilitische Erkrankung beider Karotiden teilte z. B. Lancereaux (77) mit, der Carotis interna Brault und Barout, der Aorta abdominalis Wilks, der Milzarterie Kundrat (76) und Beer, der Subclavia Lancereaux, Moon, Bristowe (19), der Temporalarterie Leudet (85), der oberen Extremität Zeissl (155), Hutchinson (64), Klotz (74), d'Ornellas (112), Lomikowsky (89), der Arterie femoralis Jullien-Verneuil, der Arteria poplitea Lang (81), der Nabelgefässe Oedmansson (110) und Birch-Hirschfeld (15), der Netzhautarterien Uhthoff, Haab und Appel (3) etc. etc. Wagner (145) und Weber (147), Friedreich (40) und Payne (115) beschrieben syphilitische Veränderungen der Arteria pulmonalis. Ebenso Wagner und Qwiatkowski (146) mit ungeheuerer Erweiterung der Pulmonalis. Durandard (32) beschreibt einen Fall von syphilitischer Arteritis von Extremitätengefässen und führt 16 solche Fälle aus der Literatur an. Thibierge (140) betont das Vorkommen der syphilitischen Erkrankungen in allen möglichen Körperarterien unter Hinweis auf eine grosse Zahl von Fällen. Besonders ausgedehnt waren die Veränderungen in Fällen von Huber (63), Schuster (133) und Neumann (107) an den unteren Extremitäten.

Die kleineren Gefässe sind schon bei den einzelnen Organen etc. erwähnt, da sie ja am allerhäufigsten und sehr früh vom syphilitischen Prozess ergriffen sind. Hier sei nur noch eine Arbeit von Pawlow (117) erwähnt. Er exzidierte im sekundären und tertiären Stadium unverändert erscheinende Hautstückchen und fand hier in ersterem die Adventitia der Gefässe infiltriert, in letzterem dieselbe bindegewebig verdickt. Da er aber die gleichen Veränderungen bei Tuberkulösen fand, hält er dieselben nicht für Lues für charakteristisch. Ebenso berichtete Buchholz (23) Unterschied in den Gefässen von verstorbenen Syphilitikern und solchen die nicht syphilitisch gewesen, nicht haben finden zu können.

Wir kommen somit zu Folgezuständen jener syphilitischen Veränderungen der Gefässwände, zu den Aneurysmen, welche ja von den grossen Gefässen auch am Anfangsteil der Aorta am häufigsten ihren Sitz haben, dass gerade die luetischen mit Narben und Verdünnung der

Wand und besonders dessen muskulösen Teils einhergehenden Gefässwandveränderungen zu Erweiterungen disponieren müssen — zumal der besonders gefährliche Sitz kurz nach dem Abgang der Aorta .dazu kommt — liegt auf der Hand uud wurde z. B. von Heller (54), v. Düring (33), Vix (144), Döhle (31), Hart (51) und Schwyzer (131) betont. Noch mehr aber wie bei der schwieligen Sklerose der Aorta gehen bei deren Folgezustand, eben dem Aneurysma, die Meinungen auseinander wie gross der Prozentsatz der Aneurysmen ist, welche auf syphilitischen Veränderungen beruhen, und ob ein solcher Zusammenhang im Einzelfall anzunehmen ist oder nicht. Ist es doch ganz natürlich, dass wenn schon bei der schwieligen Aortitis in der Mehrzahl der Fälle kaum zu entscheiden ist, ob eine syphilitische Erkrankung vorliegt ob nicht, dies hier bei dem Aneurysma, wo schon alle Veränderungen weit fortgeschritten sind, noch weit schwieriger bezw. unmöglich ist. In manchen Fällen findet man nun neben dem Ameurysma noch frischere Veränderungen, die sich, wie etwa von Backhaus (6) beschrieben, als gummöse erweisen. In einem solchen Fall iist dann wohl der Zusammenhang auch des Aneurysma mit der Lues als direkt erwiesen anzusehen. Dass aber auch sonst die Syphilis zum mindesten eine der häufigsten Ursachen für zum Aneurysma führende Gefässerkrankungen ist, lässt sich aus der sehr grossen Zahl von Syphilitikern unter den mit Aneurysmen affizierten Personen erschliessen.

Fränkel (39) gibt den Prozentsatz der Luetiker unter den Aneurysmen auf 36, Heiberg (60) auf 41 an. Thibierge (140) und ebenso Welch (150) nimmt die Zahl der syphilitischen Aneurysmen unter solchen als 50 % an, Gerhardt (44) als 53 %; Etienne (37) gibt sie auf 69 % an. Schwyzer (131) bezieht 23 der von ihm bei Sektionen gefundenen 30 Aneurysmen auf Lues. Renvers (127) fand unter 100 Fällen von Syphilis 70mal Aneurysmen; Malmsten (92) nimmt 80 % an. Heller (54) fand in 85 % der Fälle Lues als Ursache des Aneurysmas, sein Schüler Backhaus (6) unter 7 Fällen 5mal und Doehle (31) unter 14,8mal. v. Hansemann (50) fand nur in 18, 75 % der Fälle Zeichen von Lues, Ruge (130) in 16,5.

Auf die makroskopischen Verhältnisse der Aneurysmen, ihren Sitz, meist an der konvexen Seite des Aortenbogens, ihre Einteilung und Folgen, gehe ich, weil nicht direkt zum Thema gehörig, nicht ein.

Meist ist ein Aneurysma vorhanden, Neumann führt die Fälle von Berberet und Chouet (9), Marfan-Aubry (94), Vallin (142), Jaccoud (65), Hertz (55), als solche multipler Aneurysmen an. Multiple Aneurysmen beschrieb auch z. B. Jona.

Kalindero und Babes (69) beschreiben als besondere Form kleine, auf Erweichung von Gummen beruhende sphärische Hohlräume, die sich besonders bei jugendlichen Syphilitikern am Abgang kleiner Nebenäste finden und durch besondere Tendenz zur Perforation auszeichnen sollen.

Auf Syphilis bezogene Aneurysmen sind an der absteigenden Aorta weniger häufig, als an der aufsteigenden und dem Bogen — der Haupt-

lokalisation der schwieligen Aortitis entsprechend — beobachtet worden, doch sind eine Reihe solcher Fälle veröffentlicht, so von Hertz (55), Maclean (78), Pepper (119), Barberet und Chouet (9), Suckling (138), Létienne (86), Beckh (11), Buchwald (22) etc. Ebenso findet sich das auf Syphilis bezogene Aneurysma noch seltener an anderen grossen Gefässen, so an der Aorta abdominalis von Barberet und Chouet (9), an der Arteria iliaca externa von Myers (104), cruralis von Chvostek und Weichselbaum, der Femoralis von Brouardel (20), Poplitea von Croft (27), Kirmisson (73) und De Oca (109), an der Subclavia von Lancereaux (77) beschrieben.

Auf weitere Einzelheiten gehe ich um so weniger ein, als erst im Jahrgang 1904 dieser Ergebnisse Benda (13) eine vorzügliche Übersicht über die Aneurysmen und insbesondere ihr Verhältnis zu syphilitischen Veränderungen geboten hat.

Über Syphilis der grossen Venen sind die Mitteilungen im Gegensatz zu denen über diejenige der Arterien recht selten. Bondesio (17) erklärt sie allerdings für häufiger als gewöhnlich angenommen wird. Klinisch nahm Gummen der Venen wohl zuerst Gosselin (46) in zwei Fällen an. Langenbeck (82) teilte zwei als Gummen von Venen angesehene Fälle mit, welche beide zunächst als maligne Geschwülste imponiert hatten. Syphilitische Veränderungen der Pfortader beschrieben Deakin (28) und Seitz (134). Huber (63) beschreibt syphilitische Veränderungen der Venen, besonders der unteren Extremitäten, deren syphilitische Natur aber bestritten worden ist.

Neumann (107) führt noch Granhow (47), Girdwood (45), Lang (81), Dowse (30), Gayraud (42), Turner (141) als Autoren an, welche Venensyphilis klinisch beschreiben.

Proksch (121b) hat alles was über Venensyphilis bekannt ist, 1898 in einem das Thema behandelnden Buche zusammengestellt. Eine kleinere Zusammenstellung aus demselben Jahre stammt von Barbe (8).

Eine eingehende Arbeit über Venensyphilis stammt aus der Feder von Hoffmann (62). Er untersuchte in 96 Fällen sekundärer Syphilis die oberflächlichen Hautvenen. Auch er hält diese Affektionen nicht für so selten, als man geglaubt. Man findet Veränderungen meist an den Venen der unteren Extremität. Hoffmann fand histologisch die Intima und Media verändert und zwar nur in einem Teil der Peripherie des Gefässes. Er nimmt an, „dass die syphilitische Phlebitis aus herdweisen syphilitischen Wandveränderungen hervorgeht, welchen dann eine mehr oder weniger weit ausgedehnte Thrombose des Gefässes folgt.“ Sehr zahlreich gefundene Riesenzellen sind zurzeit wenigstens als Fremdkörperriesenzellen, veranlasst durch den Thrombus, aufzufassen.

Hoffmann leitete nun von diesen Phlebitiden einige syphilitische Hauterkrankungen in Übereinstimmung mit Marcus (s. dort) ab.

Volle Bestätigung fanden Hoffmanns Untersuchungen ganz neuerdings in einer Veröffentlichung von Marcus (93). Er untersuchte wie Hoffmann sekundäre Produkte, während bei Marcus solche der tertiären Periode vorlagen. Den Anfang der Venenveränderung, möchte Marcus in die Intima verlegen und möglicherweise in die „innere Längsschicht der Media". Der Prozess findet sich mit Vorliebe an Stellen wo Klappen anzutreffen sind.

Dass bei dem syphilitischen Prozess überhaupt die Veränderungen der kleinen Venen im Vordergrund stehen, ist bereits früher, besonders unter Hinweis auf die Riederschen Untersuchungen betont worden.

Für die syphilitischen Erkrankungen der kleineren Gefässe bestehen besondere Verhältnisse, welche fast ausnahmslos am Gehirn erforscht worden sind. Diese sollen jetzt hier ihre Erwähnung finden, da sie im Zusammenhang gelassen werden müssen mit den syphilitischen Veränderungen des Gehirns selbst, zu der sie am häufigsten die Veranlassung sind und so den naturgemässen Übergang zu diesen darstellen.

7. Gehirngefässe.

Literatur.

1. Abramow, Klin. Journ. 1899. Nr. 3.
2. Alelekoff, Mecinsk. Obosrenji 1896. S. 532.
2a. Derselbe, Med. Zentralbl. 1896. pag. 253.
3. Bacaloglu, Presse méd. 1. III. 1899.
4. Baumgarten, P., Virchows Archiv Bd. 86. S. 179 und Bd. 76. S. 268.
5. Baumgarten, P. und Heubner, Archiv f. Heilk. 1875. Bd. 16. S. 452 u. 538.
6. Benenati, Riv. crit. di Clin. med. 1902. Nr. 50.
7. Brasch, Neurolog. Zentralbl. 1891.
7a. Derselbe, Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 8. S. 418.
8. Bristowe, Lancet 1893; Brit. med. Journ. 1893.
9. Bruce, Edinburgh med. Journ. 1894. Oct.
10. De Buck, Belge méd. 1898. pag. 417.
11. Buraczinski, Wiener klin. Rundschau 1902. Nr. 30.
12. Charrier, Gaz. hebdom. de méd. et de chir. 1892. pag. 579.
13. Charrier et Klippel, Rev. de méd. 1894. Sept.
14. Chvostek und Weichselbaum, Wiener med. Zeitg. 1877.
15. Döhle, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 55.
16. Eichhorst, Charité-Annalen 1876.
17. Finkelnburg, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 19. S. 257.
18. Fletcher, Zieglers Beitr. 1892. Bd. 11.
19. Freund, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1899. Bd. 62.
20. Friedländer, C., Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1876.
21. Geffrier, France méd. 1883. pag. 884; Ann. de derm. 1883. pag. 446.
22. Goldsborough, Bull. of John Hopkin's Hosp. 1902. pag. 105.
23. Gowers, Brit. med. Journ. 30. X. 1901.

24. Graf, Zieglers Beitr. 1897. Bd. 19.
25. Grünberger, Prager med. Wochenschr. 1902.
26. Haga, Virchows Archiv 1898. Bd. 152. S. 26.
27. Hahn, Inaug.-Dissert. München 1897.
28. Heubner, Archiv f. Heilk. III. 1870.
28a. Derselbe, Allg. med. Zentral-Zeitg. 1872. Nr. 82.
28b. Derselbe, Die luetischen Erkrankungen der Hirnarterien. Leipzig 1874.
28c. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1904. S. 1214.
29. Holper, Inaug.-Dissert. München 1897.
30. Hoffmann, Naturh.-med. Ver. Heidelberg, 1. VII. 1890; s. Neurol. Zentralbl. 1892.
31. Hudelo, Gaz. hebdom. 1893. Nr. 33.
32. Joffroy et Létienne, Arch. de méd. expér. 1891. pag. 416.
33. Jona, Gazz. degli osped. 1894. Nr. 149.
34. v. Kahlden, Zieglers Beitr. 1894. Bd. 15.
35. Köster, Berliner klin. Wochenschr. 1876. S. 454.
36. Kozerski, Sitzungsber. der Warschauer med. Gesellsch., 6. IX. 1898.
37. Kryszkowsky s. Ferrari.
38. Kussmaul und Maier, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1866. Bd. I.
39. Lamy, Thèse de Paris 1893; Rev. neurol. 1890. Janv.
40. Laveran, Sem. méd. 1892. pag. 269.
41. Lewin, Berliner klin. Wochenschr. 1886. S. 262; Gesellsch. der Charitéärzte 1886.
42. Litten, Gesellsch. der Charitéärzte 1886.
43. Marchand, Eulenburgs Real-Enzykl. 1894. S. 226.
44. Meigs, Journ. of anat. and nerv. dis. 1887. Nr. 1.
45. Möller, M., Neurol. Zentralbl. 1891. S. 616.
46. Mönckeberg, Zieglers Beitr. 1905. Bd. 38.
47. Müller, Festschrift zur Feier des 50jähr. Bestehens des Krankenhauses Dresden-Friedrichstadt. 1899.
48. Nagano, Virchows Archiv 1901. Bd. 164. S. 355.
49. Nikiforow, Wratsch 1885. Nr. 5.
50. Obermeier, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1893. S. 137.
51. Passini, Archiv f. Kinderh. 1896.
52. Pellizari, Lo Sperimentale 1877.
53. Pick, Fr., Zeitschr. f. Heilk. 1892. S. 378.
54. Proksch, Wiener med. Blätter 1884. Nr. 10—12.
55. v. Rad, Archiv f. Psych. Bd. 30. S. 83.
56. Rosenblatt, Deutsche Zeitschr. f. klin. Med. 1897. Bd. 33.
57. Rosin, Deutsche Zeitschr. f. klin. Med. 1896. S. 129.
58. Le Roux, Thèse de Paris 1888.
59. Le Roy, Bull. de la Soc. anat. de Paris 1887.
60. Rumpf, Kongress f. inn. Med., Wiesbaden 1886.
61. Runeberg, Finska läkaresällesk. Handl. 1879. S. 294.
62. Schmaus, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1889.
63. Schmitt, Congr. internat. de Derm. C. r. 1889. Paris. pag. 726.
64. Schwarz, Zeitschr. f. Heilk. 1897. S. 123.
65. Sharkey, Tr. of. path. Soc. of London 1882/83. pag. 10.
66. Siemerling, Archiv f. Psych. Bd. 22.
67. Sottas, Thèse de Paris 1894.
68. Spillmann, Annales de Dermat. 1886. T. VII. Nr. 11 u. 12.
69. Stanziale, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle 1897. pag. 423.
69a. Derselbe, Annal. di Neurologia 1893. Nr. 1—3.
70. Treitel und Baumgarten, Virchows Archiv. Bd. 111. Heft 2.
71. Vanderbeck, Philad. med. and surg. reporter 1876. pag. 205.
72. Virchow, Zusatz zur Arbeit Hagas. Virchows Archiv 1898. Bd. 152. pag. 26.

73. Veszprémi und Jancsó, Zieglers Beitr. 1903. Bd. 34.
74. Vogel, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1867. S. 32.
75. Wendeler, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1895. S. 161.
76. Weygandt, Archiv f. Psych. 1896. S. 457.
77. Wickel, Archiv f. Psych. Bd. 30.
78. Williamson, Lancet 1894. July.

Nachtrag.

79. Ferrari, Zieglers Beitr. 1903. Bd. 34.
80. Passavant, Virchows Archiv. Bd. 25. S. 172.
81. Ewald, C. A., Berliner klin. Wochenschr. 1893. S. 284.
82. Cornil, Leç. sur la Syph. 1879.
83. Orth, Lehrb. d. spez. pathol. Anat.
84. Oppenheim, Virchows Archiv. 1886. Bd. 104. S. 306.

Diese Form der Syphilis hat, nachdem schon Passavant (80) wie anderwärts, so auch am Gehirn unter dem Einfluss von Syphilis an umschriebenen Stellen veränderte und verengte Arterien erwähnt, und nach Heubners (28b) Angaben Steenberg, nach Proksch' (54) historischer Würdigung aber sogar schon Morgagni zuerst die syphilitische Veränderung der Gehirnarterien beschrieben, Heubner (28) zuerst des genaueren untersucht und die Aufmerksamkeit auf ihre Wichtigkeit gelenkt. Er beobachtete an dem ersten Fall, welchen er mitteilte, an den Gehirnarterien Infiltrationsherde in der Adventitia und ganz besonders eine Neubildung der Intima, welche das Lumen auf die Hälfte bis ein Drittel reduzierte. Diese syphilitische Endarteritis ist von dem gewöhnlichen Atherom zu trennen. Auch die Arteria centralis bot dieselbe Veränderung dar, zudem bestanden schwere syphilitische Piaveränderungen; letztere sollen die stationären Symptome dieses Falles, die Gefässveränderungen aber die vorübergehenden Anfälle desselben erklären.

Wenige Jahre später beschrieb Heubner (28b) an der Hand einer Reihe von Fällen in seinem Buche „Die luetischen Erkrankungen der Hirnarterien“ diese Affektion genauer; die Endothelien sollen zuerst wuchern und so zu festem Bindegewebe mit Spindel- und Sternzellen werden; der Prozess soll zunächst einen gummösen, später einen narbenartigen Charakter haben. Er kann grössere Gefässstrecken treffen.

Dieselbe Veränderung der Adventitia und vor allem Verengerung oder Obturation des Lumens, mit Verdickung der Gefässwand fand nächst dem v. Baumgarten (5) an Arterien des Circulus arteriosus Willisii. Hatte Heubner die Intimaveränderung in den Vordergrund gestellt, so leitet v. Baumgarten den Prozess von der Adventitia ab und zwar soll er hier durch die Lymphflüssigkeit der Umgebung veranlasst werden. Heubner (5) bemerkt hierzu, dass er den Prozess nicht mit Bestimmtheit von der Intima abgeleitet habe, aber dass ihm die

Adventitia als Ausgangspunkt auch noch nicht bewiesen zu sein erscheine.

In einem späteren Fall den Treitel (70) klinisch, v. Baumgarten histologisch beschrieben, fand letzterer dieselbe Peri- und Mesarteritis mit obliterierender Endarteritis gepaart, besonders in der Arteria corporis callosi. Da v. Baumgarten Riesenzellen, die er sonst in ähnlichen Fällen fand und auf Mischinfektion mit Tuberkulose bezieht (s. oben) hier nicht sah, hält er diesen Fall für eine rein luetische Hirngefässerkrankung. Marchand (43), Schmaus (62), Schwarz (64), Stanziale (69), Pick (53), Lamy (39), Sottas (67), Weygandt (76), v. Baumgarten (4), Goldsborough (22), Obermeier (50) leiteten später von der Adventitia ab. An der Spezifizität des Prozesses überhaupt wurden aber bald Zweifel rege, indem Friedländer (20) die Wucherung in der Intima auf aus der Adventitia einwandernde Wanderzellen bezog und so diese Vorgänge den gleichen bei der nichtsyphilitischen obliterierenden Endarteritis, ja selbst bei der einfachen Thrombusorganisation gleichsetzte und indem Köster (35) annahm, dass bei jeder Endarteritis der syphilitischen wie der gewöhnlichen, den Vasa vasorum, nicht dem Endothel, die Hauptrolle zufalle.

Pellizari (52) andererseits, der einen den Heubnerschen ähnlichen Fall beschreibt, zieht syphilitische Erkrankungen auch anderer Gefässe z. B. der Retinalarterien zum Vergleich heran und kommt auf Grund solcher Untersuchungen zu einer, der Heubnerschen im ganzen wenigstens analogen Deutung. Ferner Eichhorst (16), Vogel (79), Ewald (81), Alelekoff (2), Joffroy und Létienne (32), Moeller (45), Rosin (57), Schmitt (63).

Ebenso schloss sich für die meisten Fälle Litten (42) der Heubnerschen Auffassung vom Verlauf des Prozesses an, während Lewin (41) in Übereinstimmung mit v. Baumgarten, besonders auf Grund allgemeiner Gesichtspunkte, den Infektionsweg des syphilitischen Virus betreffend, eine Einwirkung dieses vom Lymphgefässystem aus und daher Beginn der Erkrankung im Gefäss von dessen Adventitia aus annimmt. Litten wie Lewin beobachteten auch Riesenzellen bei dieser syphilitischen Arteritis, welche im übrigen im Gegensatz zum Atherom nicht verkalken oder verfetten, sondern in Verkäsung oder in Bildung fibrösen Gewebes übergehen soll.

Rumpf (60) beobachtete ein typisches Gumma in der Intima der Arteria basilaris, das zur Thrombose des Gefässes führte. Endothelwucherung schloss sich erst sekundär an die Geschwulst an.

Dass diese Gehirngefässveränderungen auch zu Aneurysmen führen, zeigte z. B. Spillmann (68) an der Hand zwei eigener und zwölf aus der Literatur zusammengestellter Fälle. Sie sitzen mit Vorliebe an der

Arteria fossae Sylvii und basilaris. Es werden dies besonders diejenigen Fälle sein, wie auch Neumann betont, in denen neben der Intima besonders die Media befallen ist. Eine Hauptbeteiligung letzterer beschreibt Gowers (23).

Auch Charrier (12) beschreibt diese wie endarteritische Wucherungen der Gehirngefässe. Endarteritis wie Periarteritis fand Laveran (40) in einem Fall von syphilitischer Erkrankung der Gehirnarterien, ohne auf die prinzipielle Frage des Prozessanfanges weiter einzugehen. Die Aneurysmen wie Veränderungen aller drei Lagen der Gehirngefässe bei Lues beschreibt auch Hudelo (31).

Stanziale (69) legt wie v. Baumgarten den Beginn des syphilitischen Prozesses in die Adventitia, wo sich Entzündungen besonders um die Vasa vasorum mit spärlicher Bindegewebsneubildung, aber ziemlich bedeutender Gefässproliferation abspielen. Die Intima schliesst sich sekundär mit Wucherung erst an, die Media verändert sich erst später, d. h. sie verschwindet allmählich durch Druckatrophie. Riesenzellen finden sich manchmal. Auch Stanziale (69) beschreibt die Bildung milliarer Aneurysmen. Alelekoff (2), Bristowe (8) und Hudelo (31) glauben, dass der Prozess sowohl an der Intima, wie in der Aventitia beginnen könne.

Wendeler (75) glaubte die syphilitischen zu Obliteration führenden Endarteritiden des Gehirns von den aus anderen Ursachen entstandenen trennen zu können, und zwar auf Grund von infolge der schubweisen Entwickelung entstehenden Membranae fenestratae bei ersterer. Diese beschreibt auch Hahn (27) bei der Endarteritis syphilitica.

Passini (51) beobachtete schon bei einem zweijährigen Kind eine Endarteritis der Gehirnarterien, die er für eine, der Heubnerschen analoge zur erworbenen Lues gehörende hält.

Finkelnburg (17) konstatierte ausgedehnte Gefässveränderungen in Gehirn- und Rückenmark in Gestalt von Peri- und Endarteritis an einem schon ein Jahr nach der Infektion an Hemiplegie gestorbenen Patienten — eine frühere Gehirnblutung hatte schon sechs Monate nach Infektion stattgefunden.

Zum Schlusse sei nochmals Heubner (28c) genannt, der so wie er 1872 zuerst auf diesen Prozess der Gehirnarterien hinwies und ihn 1874 genau an der Hand vieler Beispiele beschrieb, 1901 noch ein Gehirn, das diese Erscheinungen in exquisiter Weise darbot, besprach.

Ein Punkt hat nun bei diesen Arterienveränderungen zu lebhaften Kontroversen Veranlassung gegeben. Er betrifft die elastischen Fasern der Intima.

Heubner hat deren Wucherung zuerst gesehen und erklärt sie durch eine Neubildung in der gewucherten Intima. Ähnliches nimmt Baumgarten an (ja

der Prozess soll sich sogar wiederholen können in Form einer zweiten Intimaneoplasie); auch Stanziale (69) nimmt eine Neubildung der Elastika (später soll sie oft atrophieren) an und Orth erwähnt auch eine neugebildete elastische Fasernlamelle. Der Heubner-Baumgartenschen Erklärung dieser schlossen sich vor allem noch Obermeier (50), Wendeler (75) und Schwarz (64) an.

Auf der anderen Seite leiten Cornil, Rumpf (60), v. Rad (55) und vor allem Pick (53) diese zweite elastische Fasernlamelle nicht durch Neubildung ab, sondern lediglich durch Abheben einzelner Fasernschichten von der ursprünglichen elastischen Fasernlamelle. Während Alelekoff (2) beides für möglich hält, neigt Marchand (43) der letzteren Erklärung zu.

Die Intimawucherung kann auch das Lumen ungleichmässig durchsetzen und so viele Lumina (Marchand [43]) oder deren zwei (Weygandt (76), Wickel [77]) abtrennen. Dass sich in der Intimawucherung neue Gefässchen bilden können, beschrieb schon Heubner.

Vergleicht man nun diese syphilitische Erkrankung der Gehirnarterien mit denen der übrigen Gefässe, so wird man wohl annehmen dürfen, dass die Baumgartensche Ansicht die richtige ist, dass auch hier der Prozess an der Adventitia wohl von den diese umgebenden Lymphgefässen oder eventuell von den Vasa vasorum aus seinen Anfang nimmt, immerhin ist aber die schnelle Beteiligung der Intima, welche Heubner in den Vordergrund rückte, auffallend, so dass man den Prozess wohl als Endarteritis syphilitica bezeichnen kann und vor allem ist dies massgebend für die schweren Folgezustände der Erkrankung gerade hier in dem von diesen Gefässen ernährten Bezirk, dem Gehirn, wie sie auch z. B. Charrier und Klippel (13) betonen.

Es ist zunächst zu erwähnen, dass diese Endarteritis syphilitica der Gehirnarterien in den meisten Fällen, wie eine Literaturvergleichung zeigt, begleitet ist von syphilitischen Erkrankungen der Gehirnhäute, ferner, dass in manchen Fällen daneben Gummata im Gehirn bestehen oder dass die Arteritis sich in Form kleiner Entzündungsherde in das benachbarte Gehirngewebe fortsetzt. Vor allem aber hat der Verschluss der Gefässe, sei es durch die Endarteritis allein, sei es durch die durch letztere bedingte Thrombenauflagerung, die schwersten Folgen für das Gehirn in Form von Erweichungen oder im früheren Stadium der Erkrankung bezw. bei den multiplen Aneurysmen der Gefässe von Blutungen. Die Grösse der Erweichungsherde hängt von der Grösse der befallenen Gefässe ab. Allerdings betonte Heubner auch neuerdings (28c) wieder, dass die zum Circulus arteriosus Willisii gehörenden Arterien keine Endarterien sind, so dass sich also hier Kollateralen ausbilden können, die grössere Erweichungen hintanhalten. In einem solchen Falle fand Heubner bei einem $2^1/_2$ jährigen Kind dagegen als Folge der Ernährungsstörung eine Mikrogyrie.

Gegen die Spezifizität des Prozesses sind von Baumgarten (4), wie oben erwähnt, Friedländer (20), Köster (35) etc. Zweifel erhoben worden. Nach dem im letzten Kapitel Gesagten, die Syphilis

anderer Gefässe betreffend, ist dies ja auch hier naheliegend; und spezifisch ist der Prozess ja auch im Sinne einer eigenen anatomischen Struktur wohl sicher nicht. Dass die Entwickelung aber doch als selbständige Erkrankung fast ausschliesslich oder ausschliesslich syphilitischen Ursprunges ist, betont auch v. Baumgarten (4) und ebenso Marchand (43), Wendeler (75), Schwarz (64) etc.

Weit besser charakterisiert sind echte Gummata, welche auch hier in den Gehirngefässen vorkommen und welche v. Baumgarten (4) zuerst beschrieben hat. Sottas (67), Brasch (7), Hoffmann (30), Lamy (39) u. a. untersuchten solche ebenfalls. Sie sitzen meist in Adventitia und Media. Marchand (43) und Oppenheim erkennen an, dass sie die bestcharakteristische Form dieser Gefässerkrankungen darstellen. Haga (26) fand Entsprechendes auch bei anderen Gefässen.

Ganz kurz hinweisen möchte ich auf eine andere Gefässerkrankung, welche selten am Gehirn, meist am Herzen, Muskel, Leber etc. gefunden wird und mit Bildung eigenartiger Knötchen einhergeht, die Periarteriitis nodosa. Kussmaul und Maier (38), ihre ersten Beschreiber, dachten an die Möglichkeit eines Konnexes derselben mit Syphilis. Chvostek und Weichselbaum (14) reihten ihren Fall in die syphilitische Endarteriitis ein, Bruce (9) nimmt ebenfalls Syphilis als Ursache an, Müller (47) und Graf (24) ziehen diese Genese wenigstens als wahrscheinlich heran. Fletcher (18), von Kahlden (34), Rosenblatt (56), Freund (19), Kryszkowsky (37), Veszprémi und Jancsó (73), Ferrari (79) (zitiert nach Mönckeberg) und Mönckeberg (46) sprachen sich gegen die Abhängigkeit jener Erkrankung von Lues aus. Das Fehlen anderer Zeichen derselben spricht ebenso gegen den Zusammenhang wie das verschiedene histologische Bild. Auf letzteres legt Mönckeberg mit Recht das Hauptgewicht; der Befund von vorwiegend polymorphkernigen Leukozyten im Beginn der Erkrankung spricht entschieden gegen Syphilis, dagegen für eine bakterielle Infektion. Diese wahrscheinlich von der Syphilis ganz unabhängige Gefässerkrankung brauchen wir nicht in unser Thema einzuziehen.

Gehen wir nunmehr zu den syphilitischen Veränderungen des Nervensystems über, so beginnen wir hier mit dem

8. Gehirn und Rückenmark.

Literatur.

1. Abelhiou, Sur les Journ. du la Syph. cérébr. Montpellier 1899.
2. Achard et Grenet, Soc. de neurol. 5. III. 1903; vide Presse méd. 1903. 18. III.
3. Affleck, Treat. of the med. and chir. Soc. of Edinburgh 1896/97. pag. 77.
4. Alelekoff, Neurol. Zentralbl. 1896. S. 253.
5. Alexander, S., Deutsche med. Wochenschr. 1887. S. 376.
6. Allen, Australian med. Journ. 1882. pag. 155.
7. Althaus, Med. times and gaz. 1877.

7a. Derselbe, Brit. med. Journ. 1880. pag. 886.

7b. Derselbe, Tr. of the Clin. Soc. of London 1882. pag. 203.

8. Alzheimer, Archiv f. Psych. Bd. 29. S. 63.

8a. Derselbe, Archiv f. Psych. Bd. 39. Heft 1.

9. Arlowski, Revue neurol. 1892.
10. Audry, Lyon. méd. 1891. pag. 228.

11. Ayer, Boston med. and surg. Journ. 1878. pag. 363.
12. Babinski et Nageotte, Soc. méd. des hôpit. 24. V. 1901.
13. Baggio, Syph. cerebr. 1897. pag. 82.
14. Barbacci, Lo Sperimentale 1891. Nr. 3 u. 4.
15. Barbour, Med. News 1894.
16. Barrett, Amer. Journ. of med. sc. 1905. March.
17. v. Baumgarten, P., und Treitel, Virchows Archiv Bd. 111. S. 251.
18. Beadles, Rif. med. 1896. pag. 245.
18a. Derselbe, Treat. of the path. Soc. of London 1897. pag. 15.
18b. Derselbe, Brit. med. Journ. 19. XII. 1896.
19. v. Bechterew, Syphilis des Nervensystems in Handb. der path. Anatomie des Nervensystems von Flatau, Jacobsohn, Minor. Berlin, S. Karger, 1903. S. 579.
19a. Derselbe, Archiv f. Psych. 1896. Bd. 28. S. 742.
19b. Derselbe, Petersburger med. Wochenschr. V. 26. 1880.
20. Bedel, Thèse de Strasbourg 1851.
21. Beevor, Treat. of the Clin. Soc. of London 1893/94. pag. 28.
21a. Derselbe, Lancet 18. X. 1893.
21b. Derselbe, Brit. med. Journ. 1893. 18. X.
22. Bekhtereff, La méd. mod. 1895. Nr. 96.
23. Belètre, Thèse de Paris 1902.
24. Benda, Berliner klin. Wochenschr. 1898. Nr. 10.
25. Bernheim, Revue méd. de l'Est. 1880. pag. 3.
26. Bernardelli, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle Bd. 35. pag. 403.
27. Bitot, Arch. Clin. de Bordeaux 1893.
28. Bjeljakow, Wjestnik psichiatr. i nervopatologici 1890. VII, 2.
29. Boettiger, Arch. f. Psych. Bd. 26. S. 649.
30. Borst, Betracht. über die Arbeiten aus dem pathol. Institut zu Würzburg. 1897.
31. Boulloche, Annales de Dermat. S. II. t. 10. pag. 753.
32. Brasch, Neurol. Zentralbl. 1891. Nr. 16—18.
33. Brauer, Berliner klin. Wochenschr. 1897. S. 267 u. 294.
34. Brault, Annales de Dermat. 1896.
35. Braus, Berlin, Hirschwald, 1873.
36. Brewer and Bealey, Boston med. and surg. Journ. 5. XI. 1896.
37. Broadbent, Lancet 1876. II. Nr. 22.
37a. Derselbe, Lancet 1882. I. Nr. 5.
38. Brousse, Journ. de mal. cut. et syph. 1893. pag. 483.
38a. Derselbe, Amer. Journ. of med. sc. 1893. Nov.
39. Brousse et Ardin-Delteil, La méd. mod. 1898. Nr. 35.
40. Bruce, New York med. recorder 14. I. 1893.
41. Bruns, O., Geschwülste des Nervensystems. Berlin 1897.
42. Brunsgard, Norsk. Mag. for Laegevidensk. 1896.
43. Buck, Inaug.-Dissert. München.
44. Buchholz, Archiv f. Psych. 1899. Heft 1. u. 2.
45. Buss, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 41. S. 241.
46. Buttersack, Archiv f. Psych. Bd. 18. S. 603.
47. Buzzard, Lancet 1882. June 10.
48. Caporali, Riv. clin. e terap. 1896. pag. 59.
49. Cassirer, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1896. S. 99.
49a. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 43.
50. Cesaro, Ann. di med. nav. Roma 1900. pag. 179.
51. Champénier, Thèse de Paris 1895.
52. Charcot et Gombault, Arch. de Phys. 1873.
53. Charrier et Klippel, Revue de méd. 1894. pag. 771.

54. Chauvet, Thèse. Paris 1880.
55. Chvostek, Archiv f. Derm. 1882. Bd. 14. S. 65 u. 221.
55a. Derselbe, Archiv f. Derm. 1883. Bd. 15. S. 19 u. 271.
55b. Derselbe, Arch. f. Dermat. 1882. S. 247.
56. Clarke, Lancet 1890. pag. 460.
57. Cnopf, Münchn. med. Wochenschr. 1892. Nr. 11.
58. Colleville, Gaz. hebdom. de méd. et de chir. 1890. pag. 448.
59. Cornil, Leçons sur la Syph. 1879. pag. 355.
60. Da Costa, New York med. Recorder 1898. 11. März.
61. Coyne et Lépine s. Lamy.
62. Déjerine, Rev. de méd. 1884. pag. 60.
62a. Derselbe, Arch. de Phys. 1874 und 1876 pag. 430.
63. Déjerine et Sottas, C. r. de la Soc. de Biol. 1893. 22. IV.
64. Delafield, Amer. Journ. of syph. and derm. 1873. Jan.
65. Dercum, Journ. of nerv. and ment. dis. 1905. Nr. 1.
66. Desmars, Annales de dermat. et syph. 1882. pag. 548.
67. Dieulafoy, Presse méd. 1901. Nr. 93.
68. Diller, Med. News 1895.
69. Dinkler, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1893. S. 319.
70. Dittrich, P., Prager Vierteljahrsschr. 1849. I. S. 23.
71. Dixon, Med. times and gaz. 1858.
72. Duflos, Paris 1901.
73. Echepare, Mercredi méd. 1892. pag. 533.
74. Ehrmann, S., Wiener med. Blätter 1886. Nr. 46 u. 47.
74a. Derselbe, Wiener med. Wochenschr. 1893.
75. Eisenlohr, Neur. Zentr. 1889 und 1891. S. 415. Festschrift Hamburg-Eppendorf 1889.
76. Emminghaus, Archiv f. Psych. u. Nervenkrankh. 1879. S. 282.
77. Ellinger, Dermat. Zeitschr. 1897. Inaug.-Dissert. Berlin 1897.
78. Erb, W., Berliner klin. Wochenschr. 1896. Nr. 11.
78a. Derselbe, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 22. S. 109.
78b. Derselbe, Neurol. Zentralbl. 1892. Nr. 6.
79. Eskridge, New York med. Journ. 1900. Bd. 72. July 14 u. 21.
80. Eves, Rep. of Boston City Hosp. 1877. pag. 46.
81. Ewald, C. A., Berliner klin. Wochenschr. 1893. S. 284.
82. Fournier, Annales de Dermat. 1896. Bd. 7. S. 380.
83. Fournier et Giles de la Tourette, Progr. méd. 1892. pag. 462.
84. Francesco, Gazz. degli osped. 1893.
85. Fränkel, A., Berliner med. Gesellsch., 15. XI. 1893.
85a. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1893. S. 1224.
86. Fränkel, J., Med. rec. Vol. 65. 1904.
87. Friedmann, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 3. Heft 1—3.
88. Fry, Journ. of nerv. and ment. dis. 1905. Nr. 2.
89. Fuchs und Rosenthal, Wiener klin. Wochenschr. 1904. Nr. 37—39.
90. Funke, Archiv f. Derm. 1904. Bd. 69. S. 341.
91. Gajkiewicz, Gaz. lek. 1895; s. Neurol. Zentralbl. 1895. S. 831.
92. Gangitani, Arch. ital. d. clin. med. 1894.
93. Garbini, Riv. sperm. di Fren. 1904. Fasc. 2 u. 3.
94. Gasne, Arch. d. Neurol. 1897. T. 2. Sér. III. pag. 417.
95. Gerhardt, C., Berliner klin. Wochenschr. 1886. Nr. 1.
95a. Derselbe, Berliner med. Gesellsch., 15. XI. 1893. Berliner klin. Wochenschrift 1893. S. 1209.
96. Gerlach, Inaug.-Dissert. Halle 1890.
97. German, Inaug.-Dissert. Berlin 1898.

98. Gilbert, Le Mercredi méd. 1890.
99. Gilbert et Lion, Arch. génér. de méd. 1889. Oct. pag. 402 und Nov. pag. 536.
99a. Dieselben, Gaz. méd. de Paris 1892. II.
99b. Dieselben, Gaz. méd. de Paris 1893. Nr. 18.
100. Gilles de la Tourette, Progr. méd. Paris 1888.
101. Goldflam, Wiener Klinik 1893. Heft 2 u. 3.
102. Goodliffe, Brit. med. Journ. 1898. pag. 946.
103. Gowers, Lancet 12. I., 26. I., 2. II. 1889.
104. Greiff, Archiv f. Psych. 1882. Bd. 12. S. 564.
105. Graessner, Inaug.-Dissert. Berlin.
106. Grandmaison, Bull. de la Soc. anat. de Paris 1890. T. 4. Nr. 15. pag. 339.
107. Grawitz, P., Berliner klin. Wochenschr. 1881. S. 464.
108. Gray, Amer. Journ. of med. sc. 1892.
109. Griesinger, Arch. f. Heilk. 1860.
110. Grünwald, Jahrb. der Wiener K. K. Krankenanst. 1897. S. 57.
111. Haberer, Inaug.-Dissert. Würzburg 1896.
112. Haenel, Archiv f. Psych. u. Nerv. 1900. Bd. 33. Heft 2.
113. Hagl, Alien. and Neurol. 1893.
114. Hanot et Meunier, Ass. franç. pour l'avancement des sc. C. r. de la 25 session Carthage Tunis 1896. pag. 588.
114a. Dieselben, Nouv. Iconogr. de la Salpètr. T. IX. 1896. pag. 49. Gaz. hebdom. de méd. et chir. 16. IV. 1896.
115. Haushalter, Gaz. hebdom. de méd. et chir. 30. I. 1896.
116. Hayes, Amer. pract. and News 1893. pag. 7.
117. Henneberg, Berliner klin. Wochenschr. 1904. S. 957.
118. Henriquez, Thèse de Paris 1894.
119. Herter, Journ. of nerv. and ment. dis. Vol. 21. pag. 119.
120. Herxheimer, K., Inaug.-Dissert. Würzburg 1885; s. Mitteilgn. aus der Würzburger med. Klinik II. S. 35.
121. Hitschmann, Wiener klin. Wochenschr. 1896. Nr. 47 u. 48.
122. Heubner, v. Ziemssens Handb. der spez. Path. u. Ther. XI. Bd. Hälfte I.
122a. Derselbe, Archiv f. Derm. Bd. 10. S. 605.
123. Hjelmman, Akad. Abhandl. Helsingfors 1892.
124. Hoffmann, Neurol. Zentralbl. 1892.
125. Homén, Neurol. Zentralbl. 1896. S. 766.
125a. Derselbe, Archiv f. Derm. 1898. Bd. 46. S. 55.
126. Hoppe, Berliner klin. Wochenschr. 1893. S. 238.
127. Hosch, Inaug.-Diss. München 1900.
128. Hoyd, Inaug.-Dissert. München 1886.
129. Howell, Med. News 1891.
130. Hulke, Lancet 1894.
131. Hunter, Brit. med. Journ. 25. XII. 1897.
132. Hutchinson, Brit. med. Journ. 1891. pag. 641.
133. Ilberg, Archiv f. Psych. Bd. 26. S. 323.
134. Jackson, Journ. of med. sc. 21. pag. 207.
135. Japha, Deutsche med. Wochenschr. 1899. S. 299.
136. Jarisch, Archiv f. Derm. 1887. Bd. 13. S. 621.
137. Jastrowitz, Deutsche med. Wochenschr. 1887. S. 305.
138. Joffroy et Létienne, Arch. de méd. exper. et d'anat. path. 1891. pag. 416.
139. Jolly, Med.-chir. Zentralbl. Wien 1901. S. 45.
140. Juliusburger und Meyer, Berliner Gesellsch. f. Psych. u. Nerv., 14. VI. 1897; s. Berliner klin. Wochenschr. 31. I. 1898. S. 109.
140a. Dieselben, Monatsschr. f. Psych. u. Neur. 1898.
141. Julliard, Ét. crit. sur les local. spin. de la Syph. 1879.

142. Jürgens, Berliner klin. Wochenschr. 1888. S. 451.
142a. Derselbe, Charité-Annalen X. 1895. S. 729.
142b. Derselbe, Deutsche med. Zeitg. 1889. Nr. 95.
143. Kahane, Nervensyphilis. In Neumanns Handbuch S. 571.
144. Kahler, Zeitschr. f. Heilk. 1887. Heft 1.
145. Kalischer, Archiv f. Kinderheilk. Bd. 24.
146. Keller, Inaug.-Dissert. Berlin 1893.
147. Ketli, Prager med.-chir. Presse 1876. S. 723.
148. Klippel et Pactet, Bull. de la Soc. anat. 1893.
149. Köbner, Archiv f. Derm. 1902. Bd. 63. S. 321.
150. Kohn, H., Ver. f. inn. Med. 5. III. 1906. Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 337.
150a. Derselbe, Zeitschr. f. Heilk. 1896. S. 429.
151. Kohts, Festschr. f. Henoch 1891. S. 36.
152. König, Virchows Archiv 1887. Bd. 107. S. 191.
153. Köppen, Berliner Gesellsch. f. Psych. u. Nervenheilk. 11. VI. 1894.
153a. Derselbe, Archiv f. Psych. Bd. 27. S. 918.
153b. Derselbe, Archiv f. Psych. Bd. 28. S. 931.
154. Kopczynski, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1901. Bd. 20. S. 216.
154a. Derselbe, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 24. Heft 2.
155. Krauss, Buffalo med. Journ. 1893.
156. Kuh, Zeitschr. f. Nervenheilk. III. S. 357.
156a. Derselbe, Archiv f. Psych. 1891. S. 699.
157. Kufs, Archiv f. Psych. 1904. S. 134.
158. Lamy, Revue de Neurol., Janv. 1890.
158a. Derselbe, Thèse de Paris 1893.
158b. Derselbe, Nouv. iconogr. de la salpêtr. 1893. Nr. 2—4.
158c. Derselbe, Arch. de Neurol. T. 28. pag. 464.
158d. Derselbe, Arch. de Neurol. 1894. Nr. 94.
159. Lancereaux, Arch. génér. 1890. pag. 385.
159a. Derselbe, Sem. méd. 1891. Nr. 19.
159b. Derselbe, Arch. génér. de méd. 1891. pag. 568.
159c. Derselbe, Bull. de l'acad. 1878. p. 901.
160. Lagneau, Mal. syph. du système nerveux.
161. Lallemand, Rech. anat.-path. sur l'encéphale, Paris 1834. t. III.
162. Laschkiewitsch, Archiv f. Derm. 1879. Bd. 11. S. 321.
163. Lebœuf, Journ. de Bruxelles 1893. Bd. II. pag. 513.
163a. Derselbe, La méd. mod. 1893. Nr. 48.
164. Lechner, Jahrb. f. Psych. 1881. S. 78.
165. Leegaard, Norsk Mag. for Laegervideskaben 1882. pag. 844.
166. Legrand, Gaz. des hôpit. 1884. pag. 76, 80, 85, 88, 93.
167. Levaditi, Romanea medicula 1898. Nr. 1; s. Revue neurol. 1899. Nr. 30.
168. Leyden und Goldscheider, Nothnagels Spez. Path. u. Ther. 1897.
169. Lion, Gaz. hebdom. de méd. 1899.
170. Ljunggrén, Archiv f. Derm. 4. S. 32.
171. Long et Wiki, Nouv. iconogr. de la salpêtr. 1901. pag. 105.
172. Lunz, Deutsche med. Wochenschr. 1888. S. 378.
173. Lydston, Journ. of Amer. med. Assoc. 1895.
174. Magnani, Gaz. lombard. 1890.
175. Mallet, Thèse de Paris 1891.
176. Mantegazza, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle 1901. pag. 139.
177. Marinesco, Wiener med. Wochenschr. 1891. Nr. 51 u. 52.
178. Matzokin, Petersburger med. Wochenschr. 1894.
179. Mauriac, Annales de Dermat. 1878. pag. 409 und 1879. pag. 57, 95, 190.
180. Meese, Inaug.-Dissert. München 1894.

181. **Mendel**, Dermat. Zeitschr. 1894.
182. **Merzbacher**, Wanderversammlg. Baden-Baden, 27./28. V. 1905. Neur. Zentralbl. 1905. S. 489 und 1906. S. 304 u. 353.
183. **Meyer**, Fr., Zentralbl. f. allg. Path. 1898. Bd. 9. S. 746.
184. **Meckle**, Brain 1895. S. 98.
185. **Michailow**, Wratsch 1889. Nr. 51/52.
186. **Milian**, Trib. méd. 1903; Annales de Dermat. 1903. pag. 555.
187. **Mills**, Philadelphia med. Times 1879.
187a. **Derselbe**, Med. News 1895.
188. **Minkowski**, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1884. Heft 4.
189. **Moeli**, Berliner klin. Wochenschr. 1901. S. 117.
189a. **Derselbe**, Berliner klin. Wochenschr. 1902. S. 484.
189b. **Derselbe**, Berliner klin. Wochenschr. 1901. Nr. 4; Neurol. Zentralbl. 1901. S. 616.
190. **Moeller**, Archiv f. Derm. 1891. Bd. 23. S. 207.
190a. **Derselbe**, Neurol. Zentralbl. 1892. S. 186.
190b. **Derselbe**, Hygiea 1894. Bd. 32. S. 441.
191. **Moinet**, Thèse de Lyon 1890.
192. **Money**, Tr. path. Soc. 1890.
192a. **Derselbe**, Lancet 2. II. 1889.
193. **Monod**, Soc. méd. 18. I. 1901.
194. **Moret**, Union méd. du Nord-est. 1890.
195. **Mott**, Journ. of ment. sc. 1897. pag. 649.
196. **Mourek**, Monatsh. f. prakt. Dermat. 1893. S. 217.
197. **Moussous**, Journ. de mal. cut. et syph. 1893. S. 489.
198. **Muchin**. Zentralbl. f. Nervenheilk. 1892. S. 201.
199. **Nageotte**, Pathog. du tabes dors. 1903.
200. **Nammak**, New York med. rec. 1893. New York med. Journ. 1895 (21. u. 28. V.).
200a. **Derselbe**, Archiv f. Dermat. 1895. pag. 447. (New York neurol. Soc.)
201. **Naunyn**, Zur Progn. und Therapie der syphilit. Erkrankungen des Nervensystems. 1888.
202. **Nebelthau**, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1900. S. 169.
203. **Neumann**, J., Wiener med. Wochenschr. 1904. Nr. 15 u. 16.
204. **Niedner und Mamlock**, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54.
205. **Nissl**, Zentralbl. f. Nervenheilk. 1904.
206. **Nolan**, Journ. of ment. science 1893.
207. **Nonne**, Ärztl. Ver. Hamburg, 13. VI. 1905; s. Neurol. Zentralbl. 1905. S. 725.
207a. **Derselbe**, Archiv f. Psych. Bd. 24. Heft 2. S. 526.
207b. **Derselbe**, Festschrift für v. **Esmarch**. 1893. S. 93.
207c. **Derselbe**, Archiv f. Psych. Bd. 29. S. 695.
207d. **Derselbe**, Syphilis und Nervensystem. Berlin 1901, S. Karger.
208. **Norburg**, Med. News 1891.
209. **Öbeke**, Zeitschr. f. Psych. Bd. 48. 1892.
210. **Obermeier**, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1893. III. S. 137.
211. **Obersteiner und Redlich**, Arbeiten aus dem Institut für Anat. und Physiol. des Zentralnervensystems an der Wiener Universität 1894.
212. **Ogilvic**, Lancet 1895.
213. **Oppenheim**, **Virchows** Archiv 1886. Bd. 104. S. 306.
213a. **Derselbe**, Berliner klin. Wochenschr. 1888. Nr. 29.
213b. **Derselbe**, Ebenda 1889. Nr. 48.
213c. **Derselbe**, Ebenda 1890. S. 848.
213d. **Derselbe**, Ebenda 1893. Nr. 35.
213e. **Derselbe**, Die syphilitischen Erkrankungen des Gehirns. **Nothnagel** IX. 2. Wien 1896.
214. **Orlowsky**, Neurol. Zentralbl. 1896. S. 1055.

215. Orlowski, Wratsch 1896. Nr. 3, 4, 5.
215a. Derselbe, Inaug.-Dissert. Moskau 1897.
215b. Derselbe, Bibl. Watcha 1897.
216. Ormerod, Brit. med. Journ. 1889. pag. 1277.
217. Orth, Diagnost. d. path. Anat.
218. Osler, Journ. of nerv. and ment. dis. 1889. pag. 499.
219. Östreicher, Berliner klin. Wochenschr. 1890. Nr. 6.
220. Paci, Racc. med. 1890.
221. Parsons, New York med. Journ. 16. II. 1889.
222. Passavant, Virchows Archiv Bd. 25. S. 172.
223. Pauls, Lyon. méd. 1892.
224. Pelizzari, Lo sperimentale 1877. pag. 512.
225. Pershiner, Gaillards med. Journ. 1891. pag. 138.
226. Petrini, Mercredi méd. 1894.
227. Petrow, Virchows Archiv 1873. Bd. 57. S. 121.
228. Pick, Fr., Zeitschr. f. Heilk. 1892. S. 378.
228a. Derselbe, Prager med. Wochenschr. 1892. S. 261 u. 276.
228b. Derselbe, Zeitschr. f. Heilk. 1893.
228c. Derselbe, Archiv f. Derm. 1898. Bd. 44. S. 51.
229. Pierson, Inaug.-Dissert. Würzburg 1869.
230. Pitt and Cuff, Lancet 9. V. 1891.
231. Pitres, De hemiplegia syphilitica. Licċes recolhidas por Emilo Bitot e traduzidas pelo doctor Bruno Chaves. Le Havre imprim. Lemale u. Co. Paris, Steinheil.
232. Plien, Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 22.
233. Porter, Archiv f. Derm. Bd. 18. S. 680. New York med. Journ. 8. May 1886.
234. Proksch, Wiener ärztl. Zentralzeitg. 1901. Nr. 27.
234a. Derselbe, Archiv f. Derm. Bd. 56. S. 397.
235. v. Rad, Archiv f. Psych. Bd. 30.
236. Raymond, Bull. et mém. de la Soc. des hôpit. de Paris, Febr. 1893, und Méd. mod. 1893.
236a. Derselbe, Arch. de neurol. 1894. t. 27. pag. 1 u. 112.
236b. Derselbe, Western Lancet 1882. pag. 529.
237. Ramskill, Med. Times and Gaz. 1877. Nov.
238. Ravaut, Annales de Dermat. 1903 und 1904.
239. Rehm, Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. 1905.
240. Reinhold, Zentralbl. f. allg. Path. etc. 1891. S. 657.
241. Reiter, Inaug.-Dissert. München 1898.
242. Remsen, John Hopkin's Hosp. Bull. 1903. Oct.
243. Renanet, Annales de Dermat. 1890. pag. 565.
244. Rentsch, Archiv f. Psych. 1904. S. 181.
245. Renzi, Riv. clin. e terap. 1896.
246. Richter, Neurol. Zentralbl. 1893. S. 111.
246a. Derselbe, Allg. med. Zentralzeitg. 1893. Nr. 11.
247. Rinecker, Festschr. Würzburg 1882.
248. Rittershausen, Inaug.-Dissert. Berlin 1869.
249. Romme, Gaz. hebdom. de med. et chir. 1894. Nr. 7.
250. Rosenthal, O., Arch. f. Psych. Bd. IX. 1878. S. 49.
250a. Derselbe, Wiener med. Presse 1878. S. 54.
250b. Derselbe, Zentralbl. f. Nervenheilk. 1884. S. 217.
250c. Derselbe, Verhandlgn. der Deutschen dermat. Gesellsch. 1897/98. S. 8.
251. Rosin, Zeitschr. f. klin. Med. 1896. S. 129.
252. Ruge, H., Berliner klin. Wochenschr. 1904. S. 277.
253. Rumpf, Die syphilit. Erkrankungen des Nervensystems. Bergmann. 1887. S. 59.

253a. Rumpf, Th., Arch. f. Psych. Bd. 16. S. 411.
254. Sachs, New York med. Journ. 1891. pag. 309.
254a. Derselbe, Med. rec. 1893. pag. 219.
254b. Derselbe, Neurol. Zentralbl. 1894. S. 260.
255. Sänger, Jahrb. der Hamburger Staatskrankenanstalten 1890.
256. Schaffer, Virchows Archiv 1890. Bd. 122. S. 139.
256a. Derselbe, Neurol. Zentralbl. 1904. Nr. 22.
257. Scheidemann, Archiv f. Ophthalm. 1895. S. 156.
258. Schlesinger, Beitr. zur Klin. der Rückenmarks- u. Wirbeltumoren 1890.
259. Schmaus, Lubarsch-Ostertag 1896. T. 3. S. 631.
259a. Derselbe, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 44. S. 244.
260. Schmaus und Sacki, Lubarsch-Ostertag, Ergebn. V. 1898. S. 352.
261. Schmick, Inaug.-Dissert. Berlin 1887.
262. Schmitt et Barban, Rev. méd. de l'Est. 1888. Nr. 21.
263. Schulte, Inaug.-Dissert. Kiel 1896.
263a. Derselbe, Archiv f. Psych. Bd. 8. S. 222.
264. Schultze, Archiv Bd. 10. S. 498.
265. Schulz, Neurol. Zentralbl. 1891. S. 578.
266. Schwarz, Zeitschr. f. Heilk. 1897. S. 123.
266a. Derselbe, Zeitschr. f. klin. Med. 1898. S. 469.
267. Shaw-Makenzie, Lancet 1895.
268. Sicard, Le liqu. céphalo-rach. Paris 1902. S. 83.
269. Siemerling, Archiv f. Psych. Bd. 19. S. 401.
269a. Derselbe, Archiv f. Psych. Bd. 20. S. 102 und Bd. 22. S. 191, 260.
270. Simon, Th., Archiv f. Derm. Bd. V. S. 385.
271. Sokoloff, Virchows Archiv 1896. Bd. 143. S. 333.
272. Sottas, Soc. de biol. 15. IV. 1893.
272a. Derselbe, Progr. méd. 1893. pag. 302.
272b. Derselbe, Thèse de Paris 1894.
273. Spiller, New York med. Journ. 1897. Nr. 25. Sept. 13.
274. Stanziale, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle 1897. Heft 4.
275. Stenger, Archiv f. Psych. 1880. S. 194.
276. Strümpell, Deutsche med. Wochenschr. 1889. Nr. 41.
277. Derselbe, Archiv f. Psych. X. S. 676.
278. Targoula, Annales méd.-psych. 1890. pag. 232.
279. Tarnowsky, Archiv f. Dermat. 1801. S. 385.
279a. Derselbe, Wiener med. Presse 1891. S. 475.
280. Taylor, New York med. Journ. 1880.
280a. Derselbe, Chicago Journ. of nerv. and ment. dis. I. 1. pag. 20.
281. Thomas, John Hopkin's Hosp. Reports 1891. pag. 369.
281a. Derselbe, Boston med. and surg. Journ. 2. IV. 1891.
282. Thomson, Brit. med. Journ. 14. VI. 1890.
283. Trachtenberg, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 26. S. 375.
284. Trékaki, Soc. anat. de Paris 1890.
285. Tüngel, Chron. Gehirnkrankh. mit Beziehung zur konstit. Syph. Hamburg 1859.
286. Turansky, Sitzungsber. der med. Gesellsch. in Charkow 1886.
287. van der Velde, Journ. de med., de chir. et de pharm. 1893.
288. Valentin, Berliner klin. Wochenschr. 1899. S. 604.
289. Valette, Thèse de Paris 1904.
290. Veronese, Wiener med. Blätter 1883. S. 452.
291. Virchow, Gesamm. Abhandl. S. 414.
292. Vorschulze, Inaug.-Dissert. München 1897.
293. Walker, Lancet 1889. S. 1135.
294. Weber, Brain 1898. S. 520.

295. Weigert, Virchows Arch. 1875. Bd. 65. S. 223.
296. Wendeler, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1895. Bd. 55. S. 161.
297. Westphal, Berliner klin. Wochenschr. 1880. S. 141.
298. Weygandt, Archiv f. Psych. Bd. 28. S. 456, 905.
298a. Derselbe, Inaug.-Dissert. Berlin 1896.
298b. Derselbe, Archiv f. Psych. 1896. S. 457.
299. Wickel, Archiv f. Psych. Bd. 30.
300. Widal, Soc. méd. des hôpit., 14. II. 1902. Presse méd. 17. I. 1903.
301. Wieting, Zieglers Beitr. Bd. 13. S. 411 und Bd. 19. S. 207.
302. Wilkin, Post Graduate 1902. Vol. 17. pag. 529.
303. Williamson, Med. Chron. 1891. July.
303a. Derselbe, Lancet 1894. 7. VII.
303b. Derselbe, Brit. med. Journ. 1894. 7. Juli.
303c. Derselbe, London 1895.
304. Wood, Philad. med. times VI. pag. 215, 217.
305. Wullenweber, Münchn. med. Wochenschr. 1898. Nr. 32.
306. Zambaco, Des affect. nerv. syst. Paris 1862.
307. Ziemssen, Virchows Archiv 1858. Bd. 13. S. 213.
307a. Derselbe, Klinische Vorträge IV. Abt. 3. Nr. 13.

Wir können die syphilitischen Veränderungen des Gehirns einteilen in die primären und sekundären. Letztere sind einmal die Folgen von Gehirngefässveränderungen, von denen die wichtigste Form eben besprochen wurde, andererseits beruhen sie auf einem Übergreifen syphilitischer, meist gummöser Prozesse aus der Nachbarschaft auf das Gehirn, das heisst also von den Hirnhäuten sus. Von der Sypilis dieser soll später die Rede sein, hier sei nur erwähnt, dass sowohl Gummata wie besonders fibröse Entzündungen von denselben ganz gewöhnlich auf die benachbarte Hirnrinde übergreifen. Von alle dem braucht also hier nicht weiter die Rede zu sein.

Die primären syphilitischen Veränderungen des Gehirns sind weit seltener als die indirekt auf Syphilis zu beziehenden, das Gehirn treffenden Affektionen, wie Blutungen etc., welche direkt auf luetischen Gefässveränderungen beruhen. Die Veränderungen, Heilungsvorgänge etc. des Gehirns sind hierbei naturgemäss ganz die gleichen, wie bei nicht syphilitischen Gehirnblutungen.

Die primären, das Gehirn treffenden, auf Lues zu beziehenden Veränderungen sind wie an anderen Orten einmal mehr allgemein entzündlicher Natur, sodann typisch luetische Granulationsgeschwülste, das heisst also Gummata.

Diese syphilitischen Gehirnveränderungen und speziell die Gummen sind schon den alten Ärzten bekannt gewesen, so im 16. Jahrhundert Guarinoni (s. Morgagni) und vor allem Morgagni selbst.

Klinisch treten Gehirnsymptome bei Syphilitischen noch weit häufiger in die Erscheinung, indem es sich hier nicht um eigentlich syphilitische spezifische Erkrankung des Gehirns handelt, sondern um sogenannte parasyphilitische Erkrankungen, welche nur mehr locker

irgendwie auf das Syphilisgift bezogen werden müssen, anatomisch aber keine spezifisch syphilitische Struktur aufweisen. Hier steht in allererster Linie die progressive Paralyse, welche sich ja ganz besonders bei Syphilitikern findet. Daneben gibt es noch andere klinisch auf Syphilis zu beziehende, mit Gehirnsymptomen verlaufende Erkrankungen, bei denen wir das anatomische Substrat nicht kennen, sie sollen hier keine weitere Berücksichtigung finden. Diese Erkrankungen fallen zu allermeist in Sekundärperiode, ja wie Naunyn (201) und auch Oppenheim (213e) hervorheben, ausserordentlich häufig schon in das erste Jahr nach der Infektion.

Bei der ungenauen sicheren Feststellung mangels anatomischer Prüfung ist eine Statistik schwer möglich, bezw. unzuverlässig: doch sei erwähnt, dass nach Hjelmman (123) etwa 12 %, nach Fournier (82) sogar 20 % aller Sekundärsyphilitischen Hirnerscheinungen darbieten, woraus die ungeheure Häufigkeit zum mindesten der Gehirnsymptome bei Syphilis hervorgeht. In der Tertiärperiode rangieren die syphilitischen Hirnerkrankungen nach Hjelmmans Aufstellung nur nach der Syphilis der Haut, Schleimhäute und eventuell des Knochensystems.

Die Gummigeschwülste des Gehirns sind nicht allzu häufig; — Beadles (18) fand unter 4000 Obduktionen von Geisteskranken nur fünfmal solche — sie bieten keine Abweichungen von dem oft schon beschriebenen Bild einer solchen überhaupt.

Die Differentialdiagnose zwischen dem Gummi- und dem Konglomeratstuberkel einerseits, dem Sarkom andererseits kann (wie auch z. B. Orth [217] betont) sehr schwer, erstere sogar auch mikroskopisch (wie auch Oppenheim [213e] erwähnt) unmöglich sein. Mit Recht weist Meyer (183) auf den Nachweis der Tuberkelbazillen als einzig ausschlaggebendes Kriterium hin. Er führt die von den einzelnen Autoren zur Unterscheidung zwischen Gumma und Konglomeratstuberkel angegebenen sich mehrfach widersprechenden Punkte genauer aus. Es ist schon erwähnt, dass diese Gummiknoten des Gehirns sehr häufig von den Meningen ausgehen und so erst auf das Gehirn übergreifen. Während Oppenheim und ebenso Bruns (41) dies für die fast ausschliessliche Entstehungsart der Hirngummata halten (sie können auch von Piafortsätzen und Gefässen, bezw. deren Scheiden ausgehen), lässt sie Boettiger (29) auch selbständig in der Gehirnsubstanz entstehen. Es geht aus dem Gesagten hervor, dass die Gehirngummata fast stets in der Hirnrinde sitzen.

Von Autoren, welche solche kastuistisch beschrieben, nenne ich folgende, welche z. B. Meyer (183) in seinem Sammelreferat anführt: Siemerling (269), Ormerod (216), Trikaki (284), Targoula (278), Hutchinson (132), Sachs (254), Thomas (281), Audry (10), Brasch (32), Mallet (175), Pick (228), Schaffer (256), Nolan (206), Klippel und Pactet (148), Keller (146), Vandervelde (287), Charrier und Klippel (53), Gajkiewicz (91), Weygandt (298), Ilberg (133), Mott (195), Goodliffe (102); ferner Barrett (16). Seit dem Meyerschen Sammelreferat (1898) wurden

z. B. noch von folgenden Autoren Gehirngummata beschrieben: Homén (125a), Buchholz (44), Dieulafoy (67), Köbner (149), Mantegazza (176), Neumann (203) etc.

Die Gummata sind meist nur in einem Exemplar, öfters aber auch multipel in manchen Fällen, wie z. B. in einem von Pick (228) in sehr grosser Zahl vorhanden. Ihre Grösse ist sehr verschieden, doch kann sie eine sehr beträchtliche sein. Der Sitz der Gummen ist naturgemäss ein sehr verschiedener, ohne Belang für den anatomischen Bau derselben, aber von einschneidenster klinischer Bedeutung.

Unter den besonderen Lokalitäten will ich hier nur die Hypophysis erwähnen, an welcher gummöse Erkrankungen von Weigert (295), Barbacci (14), Sokoloff (271), Beadles (18a u. b), Hunter (131), Kufs (157) beschrieben wurden.

Proksch (234a) stellte 1901 diejenigen Arbeiten zusammen, welche überhaupt die Syphilis des Kleinhirns betrafen. Unter den Gummata des Kleinhirns erwähne ich nur die Fälle von Kétli (147), Lunz (172), Jolly (139), Nammak (200), Beadles (18) und Hopner.

Verlassen wir die tumorartigen syphilitischen Neubildungen des Gehirns, die Gummata, so gelangen wir zu den weniger scharf umschriebenen, auf Syphilis bezogenen Gehirnveränderungen. Schon Virchow spricht von einer solchen wenig zirkumskripten Encephalitis gummosa. Eine derartige multiple gummöse Encephalitis haben vor allem Charcot und Gombault (52), sowie Coyne und Lépine (61) genauer beschrieben. Nach manchen Autoren (Oppenheim) sollen die eigentlichen Gehirngummata von derartigen diffusen Zellinfiltrationen ihren Ausgang nehmen und zwar hängen letztere und somit erstere mit den gleichen Veränderungen in der Pia zusammen und gehen von ihr aus. Andererseits kann sich, wie Boettiger (29) betont, naturgemäss wie anderwärts, so auch hier eine mehr diffuse entzündliche Zellinfiltration der Umgebung an das Gummi anschliessen.

Noch mehr als beim Gehirngummi ist bei diesen diffusen Zellinfiltrationen eine Abgrenzung gegen Nachbargebiete schwierig. Dieselben können zunächst nicht spezifischen einfachen entzündlichen Rundzellenansammlungen durchaus gleichen, wie z. B. Schwarz (266) betont, ferner Sarkomen und worauf Benda hinweist, leukämischen Prozessen, bei denen sich auch vorwiegend Rundzellen und auch zunächst entlang den Hirngefässen finden, gegen die aber doch das Vorhandensein von Riesenzellen und Plasmazellen abgrenzt. Vor allem kann eine Unterscheidung von Tuberkulose faktisch unmöglich sein. Hier spielt nun auch die Riesenzellenfrage, d. h. die Möglichkeit, ob auch in rein luetischen Affektionen solche gefunden werden, eine Hauptrolle. Boettiger (29), Lamy (158), Obermeier (210), Pick (228) beschrieben Riesenzellen

auch in Geschwülsten, die sie für einfach luetischer Natur halten. Meyer und Juliusberger (140) veröffentlichten einen Fall, in dem sich ebenfalls Riesenzellen fanden, Syphilis sicher bestand, Tuberkelbazillen nicht nachzuweisen waren, aber doch eine absolut sichere Entscheidung nicht gefällt werden konnte.

Noch weit mehr nun begeben wir uns in das Gebiet des anatomisch nicht mehr abgrenzbaren, wenn wir die andern einfach degenerativen oder entzündlichen, auf Lues bezogenen Affektionen des Gehirns betrachten.

Ich will nur allgemein andeuten, dass es sich hier teilweise um Degenerationen von Nervenzellen und von Fasern handelt, teils um Skleroseherde, welche besonders auf Gliawucherung beruhen. Diese finden sich ja, wie bereits erwähnt, zu allermeist im Anschluss an Gefässveränderungen oder besonders an syphilitische Erkrankung der Hirnhäute mit diesen zusammenhängend, bezw. gar auf ihnen, besonders den Gefässveränderungen beruhend. Es lassen sich derartige Herde denn auch nur aus diesen gleichzeitig bestehenden luetischen Affektionen auf Syphilis beziehen oder der Zusammenhang sich einfach daraus als möglich annehmen, dass es sich in den in Frage stehenden Fällen um Syphilitiker handelt.

An und für sich haben diese Degenerations- und Skleroseherde des Gehirns auf syphilitischer Basis nichts, was sie vor anderen, auf anderer Basis entstandenen auszeichnet, ja sie haben hier in Form und Sitz etc. noch weniger Spezifisches als die einfach entzündlichen syphilitischen Veränderungen anderer Organe, z. B. der Leber. Unter vielen anderen sind solche Fälle z. B. von Köppen (153), Jürgens (142b), Köbner (149), Haenel (112) beschrieben worden.

Auch Neumann (203), der die Fälle von Gehirnsyphilis, die im Wiener pathologisch-anatomischen Institut von 1880—1900 zur Sektion kamen — im ganzen nur 25 einwandfreie Fälle — zusammenstellte, führt die primären irritativen Prozesse der Nervensubstanz ohne Gefässerkrankung als selten an; die durch die syphilitische Endarteritis verursachten Gehirnveränderungen zeigen nichts von den durch andere Gefässveränderungen verursachten Abweichendes.

Angeführt werden soll als Beispiel, wie sich hier alle möglichen Veränderungen kombinieren und nur in ihrer Gesamtheit als syphilitisch betrachten lassen, während einzelne Affektionen nichts Charakteristisches haben, ein jüngsthin veröffentlicher Fall Barretts (16). Es lagen hier mehr einfach entzündliche diffuse Veränderungen der Meningen vor, mit nur wenig gummösen Anzeichen, ferner eine Endarteritis und sodann eine diffuse disseminierte Encephalitis. Letztere war von den Meningen unabhängig und bestand in Degenerationsvorgängen an den nervösen Elementen, in Ansammlungen von Granulationsgewebe und in Gliawucherung. Ferner bestanden kleine Erweichungsherde im An-

schluss an die Gefässveränderungen, kleine Blutungen und einige kleine Gummiknoten.

Eine besondere Form von Gehirnerkrankung gehört nun hierher, welche ja nur allzu häufig ist, die progressive Paralyse. Eine grosse Anzahl Autoren nehmen für sie (ähnlich, wie bei der Tabes) Lues als einziges ätiologisches Moment an, andere bestreiten dies, halten die Erkrankung also nicht für eine spezifische, geben aber doch zu, dass Syphilis deren häufigste Entstehungsursache ist. Auf jeden Fall — mag man der einen oder andern Ansicht sein — handelt es sich hier nicht um eine anatomisch charakterisierte syphilitische Veränderung — wie dies allerdings Raymond (236) annimmt — sondern um eine parasyphilitische. Wir ziehen sie daher hier nicht in Betracht.

Eine in manchen Fällen der Paralyse ähnliche, auf Syphilis zu beziehende Erkrankung, die in dasselbe Gebiet gehört, hat Alzheimer (8) als luetische Meningomyelitis und encephalitis beschrieben, im Anschluss an die zuerst von Boettiger (29) sogenannte Meningomyelitis chronica syphilitica (gummosa). Bei dieser beschreibt Alzheimer (8) die Pia im Gegensatz zur Paralyse nicht gleichmässig verändert, sondern mit unregelmässigen scharf begrenzten Verdickungen versehen. Die um die Gefässe gelegenen Herde sollen sich ebenfalls von den bei Paralyse zu findenden unterscheiden und zwar durch die Gleichartigkeit der Zellkerne. Irgend etwas für Lues besonders Charakteristisches hat auch ein derartiger anatomischer Befund nicht. Jolly (139) bezeichnet in ähnlicher Weise Fälle, die ganz unter dem Bild der Paralyse verlaufen, aber anatomisch ausser den diffusen degenerativen Prozessen der Paralyse noch zirkumskripte Veränderungen aufweisen, als Pseudoparalysis syphilitica, Rentsch (244), der zwei solche Fälle auch histologisch beschrieben, als Dementia paralytica mit Hirnsyphilis.

Ich erwähne noch, dass in ganz seltenen Fällen Erweichungsherde im Gehirn beschrieben wurden, bei denen eine ihnen zugrunde liegende Gefässveränderung nicht gefunden ward. Solche zitiert Oppenheim und liess einen solchen Fall durch seinen Schüler Keller (146) beschreiben. Ihre Abhängigkeit von Syphilis scheint nicht sicher bewiesen.

Im Rückenmark finden wir etwa die gleichen Veränderungen und sonstigen Verhältnisse wieder, wie im Gehirn. Einmal wiederum gummöse Veränderungen, welche hier aber selten sind und sodann solche degenerativer und entzündlicher Art; hier stehen wieder die von den Meningen auf das Rückenmark fortgeleiteten Prozesse an erster Stelle, noch mehr als bei den syphilitischen Erkrankungen des Gehirns und ferner die auf Gefässveränderungen beruhenden. Auch im Rückenmark herrschen unter den auf Lues zu beziehenden Affektionen, solche vor, welche nichts charakteristisch Syphilitisches in ihrem Bau

haben, sondern höchstens als parasyphilitisch zu bezeichnen sind. Ja diese sind hier noch wichtiger als im Gehirn; steht doch hier an erster Stelle die Tabes dorsalis.

Es soll betont werden, dass sich die Meningitis syphilitica des Gehirns und Rückenmarks, wie die luetischen Erkrankungen des eigentlichen nervösen Apparates beider überaus häufig kombinieren, es ist dies ja auch bei anderen Erkrankungen des Zentralnervensystems der Fall. In ihrem anatomischen Bau sind sie sich ja auch hier und dort gleich zu setzen, nur eben der Lokalität und ihrer Folgen wegen so sehr verschieden.

Eine Zeitlang herrschte sogar die von Jürgens (142) verfochtene und auch von Oppenheim zum Teil ausgesprochene Ansicht, dass jede Rückenmarksyphilis einen vom Gehirn deszendierenden Verlauf nehme, was aber doch für viele Fälle nicht zutrifft, worauf auch z. B. Pick (228) hinweist.

Haben wir bei den Erkrankungen des Gehirns diejenigen der Arterien für die häufigsten erklärt, besonders die nach dem Heubnerschen Typus verlaufenden, so scheinen sie hier im Rückenmark selten zu sein. Dagegen sind hier die Venen häufiger als im Gehirn, (wo Hirnvenen und Sinus auch nach Kahanes Angabe gewöhnlich nicht auffallend verändert sind, während Proksch (234) allerdings auf die Bedeutung der Venenveränderungen im Nervensystem überhaupt hinweist), affiziert. Greiff (104), Siemerling (269), Raymond (236), Sottas (272) und besonders Lamy (158) sind (nach Meyers Zusammenstellung) diejenigen Autoren, welche hier obliterierende Phlebitis beschreiben, während Schmaus (259a) und Schwarz (266a) auch am Rückenmark die Venen weniger als die Arterien verändert fanden.

Moeller (190) beschreibt Veränderungen an den Arterien und an den Venen, die nach seiner Meinung in der Regel in der Intima beginnen und hier am stärksten sind, und hiervon abhängige Nervendegenerationen mit Gliawucherung. Ebenso fand Williamson (303) in seinem Fall von grosser Blutung im Rückenmark die Arterien und Venen im Sinne von Endarteritis und Endophlebitis, sowie Periarteritis und Periphlebitis verändert. Eine Folge dieser Gefässveränderungen sind im Rückenmark seltener wie im Gehirn, Blutungen, häufiger dagegen kleine Erweichungen oder Degenerationen von Nervenfasern. Auch grosse Höhlenbildungen kommen vor, wie auch Wullenweber (305) eine fast die ganze graue Substanz vom unteren Lumbalmark bis zum obersten Brustmark einnehmende Höhle auf Zirkulationsstörungen bezieht. Andererseits schliessen sich naturgemäss sklerotische Veränderungen an. Diese sind wohl erst an die Stelle des degenerierten Nervengewebes getreten.

Gehen wir über zu den Gummata. Schlesinger (258) fand in den von ihm aus der Literatur gesammelten Fällen $^2/_3$ mit meningealen Gummata verknüpft. Unter den Autoren, welche Rückenmarksgummata beschrieben, seien z. B. Osler (218), Siemerling (269), Wilks (302), Marinesco (177), Pick (228), Beevor (21a u. 21b), Zambacco (306), Wagner, Eisenlohr (75), Jürgens (142), Lamy (158), Mourek (196), Déjérine und Sottas (63), Orlowski (214), Hanot und Meunier (114), Arlowski (9), Juliusburger, Meyer (140), Schlesinger (258), Hosch (127), Kopszyński (154), Levaditi (167) und Lion (169) genannt. Die meisten beschriebenen Gummen waren multipel.

Weit zahlreicher sind die Arbeiten, welche die degenerierenden und entzündlichen, nach Lues zu beobachtenden Rückenmarksaffektionen betreffen. Aber hier sind es noch weniger als im Gehirn syphilitische Veränderungen von anatomisch spezifischem Bau, die hier in Betracht kommen. Es ist bereits erwähnt, dass diese Erkrankungen meist von Gefässveränderungen abhängig sind. Schon Schultze und Jürgens beschrieben solche Fälle. Es folgten viele andere, so diejenigen von Schmaus (259), Hoppe (126), Déjérine und Sottas (63), Goldflam (101), Sottas (272a), Moeller (190), Schwarz (266), Spiller (273), Long und Wiki (171), Bernardelli (26), Henneberg (117) und Nonne (207a). Der Fall der letzteren glich sehr der disseminierten multiplen Sklerose. Sitz, Ausdehnung und Kombinationen mit Affektionen der Rückenmarkshäute des Gehirns usw., und somit die Krankheitserscheinungsformen sind in den einzelnen Fällen sehr verschieden und genügen, um viele derselben zu höchst eigentümlichen und seltenen zu stempeln. Wir brauchen aber hier nicht weiter auf sie einzugehen. Manche dieser Fälle führten zu solcher Strangdegeneration, dass sie klinisch und in mancher Hinsicht auch anatomisch durchaus an Tabes erinnerten, so die Fälle von Brasch (32) (nach Oppenheim [213]), Ewald (81) und Kalischer (145).

Die Tabes selbst nimmt unter den auf Syphilis bezogenen Erkrankungen des Rückenmarks bekanntlich die erste Stelle ein. Noch ist die Diskussion, die seit Jahrzehnten schwebt, nicht einheitlich beendet, ob Tabes nur bei Syphilis vorkommt bzw. wie gross der Prozentsatz der Syphilitischen unter den Tabikern ist. Wenn hier aber die einzelnen Statistiken noch so sehr differieren, auf jeden Fall ist die Lues das häufigste zu Tabes disponierende Moment. Allein es hat diese Hinterstrangdegeneration sicher nichts für Lues Charakteristisches und wir brauchen sie daher hier nicht zu behandeln. In einigen Fällen fand man Tabes und direkt syphilitische Veränderungen zusammen, s. z. B. die Fälle von Marinesco (178), Kuh (156), Eisenlohr (75), Hoffmann (124), Dinkler (69), Fraenkel (86), Sachs (254), Homén

(125). Ebensowenig brauchen wir andere auf Syphilis bezogene Strangdegenerationen mit bestimmten Lokalisationen wie die Erbsche Spinalparalyse von der Kuh (156) 62 Fälle beschrieb und auch Williamson (303) einen Sektionsbefund mitteilte, deren syphilitische Ätiologie zudem sehr bestritten ist, hier einzufügen. Ebensowenig die disseminierte multiple Sklerose, für deren syphilitische Natur sich Bechterew (19) ausgesprochen.

Jetzt sollen noch kurz die Meningen in Betracht gezogen werden. Da sie ja in so nahen Beziehungen zum Zentralnervensystem stehen, haben wir sie häufig schon im vorhergehenden ihre Erkrankungen mit einfügen müssen.

Betrachten wir zunächst die Dura mater. Diese wird in einem grossen Prozentsatz der Fälle erst sekundär von den Knochen her in den syphilitischen Prozess einbezogen; dass die luetische Erkrankung des Schädels unter denen des Knochensystems überhaupt eine grosse Rolle spielt, ist ja bei letzterem schon betont werden. In der gleichen Weise ist dies von der Wirbelsäule ausgehend — von deren syphilitischen Veränderungen ja auch in jenem Kapitel zusammenfassend die Rede war — mit der Dura spinalis der Fall. Dadurch, dass die luetischen Produkte nun die Dura durchwachsen, ziehen sie auch die Pia in ihr Bereich und führen so zu Vereinigungen beider Blätter. Die Gefahren sind nun zweierlei, nämlich einmal Weiterwuchern des Prozesses in Gehirn oder Rückenmark, sodann Druckwirkung auf diese. So bieten wegen aller dieser Folgen gerade die Lues des Schädels und der Wirbelsäule grosse Gefahren im Hinblick auf die Organe, welche sie beherbergen. Auf die Gefahren syphilitischer Wirbelerkrankungen für das Rückenmark hat schon Gerhardt (95) besonderes Gewicht gelegt.

Glaubte man nun allerdings ursprünglich, dass alle syphilitischen Veränderungen der Dura vom Knochen ausgingen, so war dies ein Irrtum. Syphilitische Veränderungen treten auch primär in der Dura mater auf und greifen sogar von hier sekundär auf den Knochen über oder können diesen usurieren bzw. Eskavationen in ihm hervorbringen.

Man kann wiederum die syphilitischen Erkrankungen der harten Hirnhaut in gummöse und in einfach entzündliche Formen — also Pachymeningitia fibrosa — einteilen. Letztere wurde schon von Virchow auch auf Syphilis bezogen. Die gummöse Pachymeningitis umschlösse wieder zwei Unterabteilungen einmal mehr zirkumskript abgesetzte Gummata und dann eine mehr diffuse gummöse Form. Dass diese Prozesse sich alle untereinander kombinieren können, ergibt sich aus dem an anderen Orten Gesagten von selbst.

Zirkumskripte Gummata der Dura sind nicht allzu häufig, sie sind im allgemeinen nicht sehr gross und meist multipel. In ganz ver-

einzelten Fällen ist auch eine ganz disseminierte Aussaat kleiner miliarer Gummata gefunden worden, deren Abgrenzung selbst mikroskopisch von der Miliartuberkulose Schwierigkeiten bereitet. Die Gummata schliessen sich hier häufig an grössere Gefässe an, wie z. B. Kahane (143) betont, welche auch oft syphilitische Veränderungen darbieten. Die Gummata können von der dem Schädel zugewandten Seite der Dura oder der Unterfläche derselben ausgehen und sich nach einer dieser Seiten bzw. hauptsächlich in der Dura selbst ausbreiten. Ihr Lieblingssitz am Gehirn — vielleicht der Gefässe und Hirnnerven wegen — ist die Basis desselben.

Die diffusen gummösen Entzündungen der Dura unterscheiden sich nicht wesentlich von den eigentlichen Gummata, sind nur mehr flächenhaft weniger scharf begrenzt und gehen in die einfach entzündliche Form über.

Diese ist oft bei Syphilis auf Grundlage jener beschrieben worden; sie hat aber, wenn sich keine Zeichen einer gummösen Struktur daneben finden, nichts irgendwie für Syphilis Charakteristisches, sondern stellt einfach eine flächenhafte chronische hyperplastische Pachymeningitis dar.

Endlich sei noch erwähnt, dass auch die sogenannte Pachymeningitis interna haemorrhagica, die oft zu Hämatomen führt, auf syphilitischer Grundlage angeführt wird so z. B. von Kaposi, Kahane (143) usw.

Gummöse Dura-Erkrankungen wurden beschrieben z. B. von Grawitz (107) eine gummöse Pachymeningitis externa infolge syphilitischer Nekrose des Os parietale, von Mills (187) eine syphilitische Pachymeningitis der Zervikaldura infolge Wirbelnekrose, ebenfalls im Zervikalteil der Dura von Oppenheim (213e), Lang, Köppen (153), Reiter (241), Valentin (288), des Dorsalmarks von Plien (232), der Dura des Brustmarks von Vorschulze (292), von Broadbent (37), Schmick (261), Obermeier (210) etc. am Gehirn, ferner von Grandmaison (106), Pitt und Cuff (230), am Gehirn und Rückenmark von Homén (125) etc. etc.

An der weichen Hirnhaut liegen die Verhältnisse ganz ähnlich; auch hier sind es gummöse und einfach entzündliche Zustände, welche auf syphilitischer Basis vorkommen, bzw. sich kombinieren. Sie ziehen nun, wie ja schon genauer besprochen in allererster Linie das Gehirn und Rückenmark in Mitleidenschaft, teils direkt, teils indirekt durch Druckwirkung oder Ernährungsstörungen. Gerade in der Pia finden sich ja die Gefässveränderungen auf syphilitischer Basis besonders ausgesprochen und häufig mit Gummen usw. derselben vereint. Die syphilitischen Erkrankungen der Pia und des Gehirns sowie Rückenmarks lassen sich also nicht trennen und erstere sind ja auch schon unter letzteren mitbesprochen worden. Der Konnex ist speziell im Rückenmark ein so enger, dass die Erkrankung ja meist als Mningomyelitis bezeichnet wird. Ein grosser Teil der unter Gehirn und Rückenmark

besprochenen Fälle wies also gleichzeitig eine syphilitische Veränderung der weichen Hirnhaut auf. Andererseits können ebensogut wie syphilitische Veränderungen der Dura zu ebensolchen der Pia sehr häufig Veranlassung geben, auch die primären Affektionen der weichen Hirnhäute ausser auf die Nervensubstanz auch nach aussen in die harte Hirnhaut sich ausdehnen. Es sei hier erwähnt, dass Reiter (241) für seinen Fall, in dem Wirbel, Meningen und Rückenmark verändert waren, nicht ein Übergreifen des Prozesses vom einen Gewebe auf das andere, sondern ein gemeinsames Entstehen der Erkrankung in allen drei Gebieten abhängig von Veränderungen der gemeinsamen Gefässe annimmt.

Die syphilitischen Erkrankungen der harten und weichen Häute am Rückenmark sind so gesellschaftet, dass Romme (249) vorgeschlagen hat, sie gar nicht zu sondern, vielmehr mit den Veränderungen des Rückenmarks zusammen überhaupt nur von Meningitis zu reden.

Die Veränderungen an der Pia in der Nähe syphilitischer stärkerer Veränderungen können auch an Stellen, die makroskopisch intakt erscheinen, schon in Gestalt von zelligen Infiltrationen histologisch wahrnehmbar sein, wie Homén (125) ausführt.

Ebenso wie die Pia kann auch die Tela chorioidea erkranken, wie dies z. B. im Falle Schmicks (261) ausgesprochen war. Es bestand daneben Ependymitis granulosa.

Noch mehr als bei der Pachlymeningitis gummosa steht bei der Leptomeningitis syphilitica die Hirnbasis an erster Stelle. Hier finden sich die gelatinös-salzigen Infiltrationen besonders in der Gegend des Chiasma, wie z. B. Homén (125), Kahane (143), Oppenheim (213), Siemerling (269) und Meyer (183) beschreiben. Diese gummöse Basalmeningitis ist deshalb so wichtig, weil sie gerade die grösste Tendenz hat, auf das Gehirn selbst und auf die hier benachbart gelegenen Hirnnerven überzugreifen.

Es soll noch erwähnt werden, dass ebenso wie syphilitische Veränderungen des Rückenmarks selbst, die ja auch meist mit solchen der Pia zusammenhängen, auch letztere bei Tabes gefunden wurden und dass sie für die syphilitische Natur letzterer ns Feld geführt worden sind. Solche Fälle stellte Schwarz (266) zusammen und auch Pick (228) und Plien (232) haben solche beschrieben.

In letzter Zeit hat eine mehr ins klinische Gebiet schlagende anatomische Untersuchung — nämlich eine cytologische — bei syphilitischen Veränderungen des Gehirns und Rückenmarks, ja selbst bei parasyphilitischen die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt. Es fanden sich nämlich bei diesen (ähnlich wie bei tuberkulöser Meuingitis) die einkernigen Zellelemente auffallend vermehrt.

Nach den ersten Feststellungen von Monod (193), Duflos (72), Babinski und Nageotte (12), Widal (300), Sicard (268), Beletre (23),

Nageotte (199) folgten Untersuchungen besonders von Achard und Grenet (2), Ravaut (238), Milian (186), Valette (289), Funcke (90), Fuchs und Rosenthal (89), Fränkel (85), Rehm (239) und Merzbacher (182). So fand Milian (186) unter 18 Fällen von Tabes in 14 bei der Lumbalpunktion diese Lymphocytose, Ravaut (238) fand sie konstant bei der progressiven Paralyse, bei der Tabes um so hochgradiger je jüngeren Datums sie ist, bei luetischer Hemiplegie ist sie so konstant, dass sie differential- diagnostisch gegenüber einfachen Hämorrhagien wichtig sein soll, wie dies auch Valette (289) betont.

In anderen Fällen (Hirnnervenlähmungen) fand Ravaut (238) die Reaktion, solange die Krankheit noch nicht im Abheilen war. Merzbacher (182) fand die Lymphocytose in fast allen auf Syphilis zu beziehenden Erkrankungen. Er wie zuvor schon Nissl (205), sowie Niedner und Mamlock (204) betonen, dass diese Lymphocytose nicht als Zeichen eines meningitischen Reizungsprozesses aufzufassen ist. Auch die einschlägige Literatur bespricht Merzbacher (182) genau.

Funke (90) und Ravaut (238) betonen, dass bei den nervösen Erscheinungen des Frühstadiums — Kopfschmerzen der Luetiker — diese Reaktion noch nicht besteht.

Gehört diese praktisch wichtige zytologische Feststellung auch nicht direkt ins Gebiet der syphilitischen Veränderungen, so glaubte ich doch, sie doch eben aus jenem Grunde hier anführen zu sollen.

Wir gehen nunmehr über zu den syphilitischen Erkrankungen der Nerven.

Hie ist sehr wenig mitzuteilen. Die Gehirnnerven sind zunächst am häufigsten dadurch von seiten syphilitischer Veränderungen des Gehirns und vor allem der Hirnhäute in Mitleidenschaft gezogen, dass sie in gummöses und fibröses Gewebe einbezogen bzw. komprimiert werden. Es wurde dies oben ja schon als eine der Hauptgefahren gerade der Basalmeningitis bezeichnet. Auf diesen Punkt wiesen schon Ziemssen 307), Tüngel (285), Griesinger (109) hin. Besonders gilt dies von den Augenmuskelnerven und dem Optikus, ist doch das Chiasma ein Prädilektionsort der Meningitis syphilitica. Kahane (143) hebt ausser dem Optikus und Trigeminus besonders den Abducens hervor, den Hitschmann (121), Pick (228), Siemerling (269) verändert fanden. Pick (228) sah auch den Trigeminus einbezogen. Hitschmann (121) beschreibt völlige Degeneration eines Trigeminusastes bei Meningitis. Moeli (189), Oppenheim (213), Siemerling (269), Kohn (150) (zitiert nach Meyer) (183) fanden den Oculomotorius ganz in derbes Bindegewebe umgewandelt.

Nach Kahane (143) können auch syphilitisch infiltrierte Gefässe durch Kompression Hirnnerven schädigen. Ebenso ist es natürlich bei

Knochenaffektionen der Fall. Und alles Gesagte trifft ebenso wie für die Hirnnerven naturgemäss auch für die — seltener affizierten — Rückenmarksnerven zu.

Zudem kommen in seltenen Fällen aber auch syphilitische primäre Neuritiden der Hirn- bzw. Rückenmarksnerven vor. So beschreibt Kahler (144) in seinem Fall einzelne Nervenwurzeln, in denen es selbständig im Epineurium zu Gefässveränderungen und perivaskulärer Infiltration und somit Entartung der Nervenfasern gekommen war.

Dieselben Verhältnisse finden sich auch an den noch seltener vom syphilitischen Prozess ereilten peripheren Nerven. Einmal sind es auch hier syphilitische Prozesse, besonders Gummata der Umgebung, so der Knochen und Muskeln, welche auch den Nerv in ihr Bereich einziehen oder in diesem durch Kompression Degeneration verursachen. Ich erwähne nur als Beispiel einen Fall Remsens (242, in dem syphilitische Tumoren der Achselhöhle die Nerven und zugehörenden Muskeln zur Degeneration brachten. In seltenen Fällen gibt es aber auch hier primär die Nerven treffende gummöse Prozesse. Es sind dies Perineuritiden, welche von den kleinen Gefässen des Perineurium ausgehen und später auf den Nervenstamm selbst ergreifen.

Von den Spinalnerven gibt Kahane (143) der Nervus occipitalis und auriculo — temporalis als die am häufigsten befallenen an und sodann den Brachial- und Lumbalplexus. Am Oberarm scheint der Ulnaris am häufigsten befallen zu sein, so in den Fällen Champéniers (51) und Brunsgards (42), im Falle Ehrmanns (74) war der Nervus medianus betroffen. Auch Rumpf (253) und Schulz (265) beschrieben Affektionen des Pexsus brachialis.

Ehrmann (74) beobachtete auch luetische Affektion der Nerven der unteren Extremität, ebenso Déjérine (62) u. a.

Auch unter dem Bilde der Ischias verlaufende auf Syphilis zu beziehende Affektionen treten hier auf, so in dem von Rumpf (253) mitgeteilten Falle. Taylor (280) beschrieb einen Fall mit Gummen der Glutealgegend, welcher hierher gehört.

Diese neuritidischen Prozesse scheinen schon recht frühzeitig auftreten zu können, so in dem Falle Kahlers (144) bereits im ersten halben Jahre.

In der Cauda equina hat Delafield (64) eine käsige Geschwulst, also einen Gummaknoten, der mehrere Spinalnerven umschloss, beschrieben; im Ganglion Gasseri (und dem linken Nervus trigeminus) Chvostek (55).

Einen Fall von aufsteigender Polyneuritis syphilitischer Art, den Schmaus (259a) als wohl einzig in seiner Art bezeichnet, mit Erweichung

der Halsanschwellung, Gefäss- und Ganglienzellenveränderung hat Petrini (226) mitgeteilt.

Ich verlasse damit das Nervensystem und bemerke nur noch, dass ich mich hier besonders bei Besprechung des Zentralnervensystems um so eher etwas kürzer fassen konnte, als gerade auf diesem Gebiete zwei umfassende vorzügliche neue Arbeiten vorliegen; ich denke zunächst an die pathologisch-anatomische Schilderung von Bechterew (19) im Flatau Jacobsohn Minorschen Handbuche und sodann an die vorzügliche Monographie Nonnes (207 d).

9. Respirationsorgane.

Wir beginnen hier mit der Rachenhöhle, während wir die Mundhöhle bei den Verdauungsorganen behandeln werden. Es handelt sich bei beiden Organsystemen hauptsächlich um syphilitische Schleimhauterkrankungen und unter letzteren stehen ja gerade diejenigen des Nasen rachenraumes und des Larynx an allererster Stelle.

Die Schleimhautsyphilis lehnt sich im allgemeinen an die besprochenen Formen der Syphilide der Haut an.

Die Primäraffekte kommen auch extragenital an diesen Schleimhäuten vor, doch bedarf dieser Punkt, da anatomisch keine Verschiedenheiten gegen die genitalen bestehen und somit der aussergewöhnliche Sitz nur klinisches bezw. praktisches Interesse bietet, keiner Besprechung.

In einigen Punkten unterscheiden sich die syphilitischen Affektionen der Schleimhäute von denen der Haut im allgemeinen. Es hängt dies mit Unterschieden der anatomischen Struktur und mit den äusseren Bedingungen, unter denen die betreffenden Stellen stehen, zusammen. Im ganzen ist, worauf auch Neumann (203) hinweist, die Mannigfaltigkeit der Formen hier weit geringer als bei der Haut. Da nun aber auch die Schleimhautsyphilis die Tendenz zum Vordringen in die Tiefe hat, so kommen gerade hier ausgedehnte destruktive Prozesse zustande, welche, indem sie auf benachbartes Gewebe — Knorpel, Muskeln, Knochen etc. — übergreifen und dies mitzerstören, solche Verheerungen und Entstellungen anrichten, wie kaum eine andere Erkrankung. Andererseits besteht auch hier die Tendenz zur Verheilung der Geschwüre etc., wodurch ausgedehnte, meist schwielige Narben entstehen, die nun ihrerseits hochgradige Deformität und durch stenotische Erscheinungen, Zugwirkung etc. sehr schwere Folgen zeitigen.

Tiefe Geschwürsbildung und Narben stehen also hier bei den Schleimhäuten, besonders denen der oberen Luft- und Verdauungswege, mehr im Vordergrund der Betrachtung, als es bei den bisher besprochenen Organen der Fall war.

Nasenhöhle und Kehlkopf.

Literatur.

1. Ballassa, Wiener klin. Wochenschr. 1862. S. 257.
2. Barlett and Dreyfus, St. Louis med. and surg. Journ. 1879. pag. 213.
3. Bassereau, Traité des affect. de la peau, symptome de la Syph. 1852.
4. Bouisson, Gaz. méd. de Paris 1846.
5. Bourget, Gaz. méd. de Paris 1851. Nr. 17.
6. Boyd, Edinburgh med. Journ. 1888. Dec.
7. Bryant, Tr. of the clin. soc. of London 1868, pag. 127.
8. Bucanoy, Gaz. des hôpit. Paris 1875. Nr. 46 u. 50.
9. Carier, Annales des mal. de l'or. et du lar. 1883. pag. 332.
10. Cartier et Mason, Lyon. méd. 1876; s. Schmidts Jahrb. Bd. 192.
11. Charazoc, Revue mens. de la laryngol. 1865. pag. 166.
12. Chiari, H., und Dworak, Archiv f. Dermat. 1882. S. 499.
13. Czermak, Sitzungsber. der K. Akad. der Wissensch. 1859. S. 65.
14. Dabeney, Med. News 1891. pag. 426.
15. Davasse et Deville, Arch. génér. de méd. 1845. pag. 182 und 1846. pag. 313.
16. Davis, Med. News 1896. Nr. 8.
17. Desprès, Gaz. des hôpit. 1869.
18. McDowell, Med. press and circul. 1877. March; s. Schmidts Jahrb. Bd. 192.
19. Elsberg, Amer. Journ. of syph. and derm., New York 1874.

19a. Derselbe, Arch. of laryngology 1880. pag. 70.

20. Elsenberg, Archiv f. Derm. 1894. Bd. 29. S. 57.
21. Ertl, Sitzungsber. d. Ver. d. Ärzte Steiermarks 1869. S. 57.
22. Eschebarne, De l'occlus. membran. de la glotte d'or. syph. Paris 1878.
23. Fasano, Arch. internat. di laryng. Napoli 1890. pag. 33.
24. Ferras, Thèse de Paris 1872; Annales de dermat. 1871/72. pag. 440.
25. Fränkel, E., Virchows Archiv 1879. Bd. 75. S. 66.
26. Garel, Annales des mal. de l'or. et du lar. 1888. pag. 281.
27. Gerber, P., Archiv f. Derm. 1892. Bd. 74. Erg.-Heft S. 3.
28. Gerhardt und Roth, Virchows Archiv 1861. Bd. 20. S. 402 und 1861. Bd. 21. S. 7.
29. Gibb, Tr. path. Soc. 1862/63.
30. Gilewski, Wiener med. Wochenschr. 1861.
31. Goldenstein, Accid. conséc. à la Syph. Paris 1886.
32. Gougenheim, Union méd. 1892. Nr. 90.

32a. Derselbe, Ebenda 1892. Nr. 118/119.

33. Haslund, Hosp. Tidende 1881.
34. Herman, Petersburger med. Zeitschr. 1866.
35. Heymann, Deutsche med. Wochenschr. 1895.
36. Holmberg, Lerynx mera finska läkaresällsk. handl. 1880. pag. 291.
37. Hopmann, Handb. d. Laryng. und Rhin.
38. Hugonneau, Gaz. des hôpit. 1876.
39. Hugnier, Gaz. des hôpit. 1859.
40. Hülte, Orvosi Hetilap 1899. Nr. 35/36.
41. Isambert, Annales des malad. de l'oreille et du larynx 1876. pag. 239.
42. Jacob, Path. Soc. London, 15. II. 1887.
43. Jones, S., New York med. rec. 1878. Nov.; s. Schmidts Jahrb. Bd. 192.
44. Jordan, Archiv f. Derm. 1899. Bd. 47. S. 93.
45. Jossel Moure, Thèse de Paris 1879.
46. Kaposi, Die Syphilis der Mund-, Rachen-, Nasen- und Kehlkopfshöhle. Erlangen 1866.

47. Kanthack, Revue internat. de Laryng., Rhin. et Otol. 1896. Nr. 1.
48. Lamallerie, Annales des malad. de l'oreille et du larynx 1878. pag. 261.
49. Lancereaux, Sem. méd. Paris 1891. pag. 2.
50. Lang, E., Vorlesungen über Syphilis. Wiesbaden 1884/86. S. 264.
51. Lewin, Charité-Annalen 1881 und Berliner klin. Wochenschr. 1881. S. 603.
51a. Derselbe, Charité-Annalen 1885/86.
52. Mackenzie, Krankheiten des Halses und der Nase. Deutsch von Simon. Berlin 1880.
53. Malherbe, Journ. de la sect. méd. de la Soc. acad. du dptmt. de Loire infér. 1854. pag. 214.
54. Massei, Lo Sperimentale 1872 (s. Virchow-Hirsch' Jahresb. 1872).
55. Mauriac, Malad. vénér. Paris 1883.
56. Michelson, Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1888. 11. Serie. Heft 26. Nr. 326.
57. Moore s. Mauriac.
58. Müller, Naturf.-Gesellsch. 73. Versamml. 1901/02. S. 403.
59. Navratil, Laryngol. Beitr. 1871.
60. Neumann, J., Wiener med. Blätter 1891. S. 703.
61. Norton, Med. Press and Circul. 1880. pag. 343.
61a. Derselbe, Tr. of the path. Soc. 1874. Bd. 25.
62. Oppolzer, Prager Vierteljahrsschr. 1844.
63. Orth, Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie.
64. Porter, Observ. on the surg. path. of the larynx and trachea. Dublin 1826.
65. Royero, Cron. med. quir. de la Habana 1885. pag. 358.
66. Rossbach, Deutsches Archiv f. klin. Chir. 1868. S. 491.
67. Rühle, Die Kehlkopfkrankheiten klinisch bearbeitet. Berlin 1861.
68. Sänger, Archiv f. Dermat. 1878. Bd. 5. S. 235.
69. Schnitzler, K. K. Gesellsch. der Ärzte Wiens 1885/86. Anzeiger S. 391.
70. Schuchardt, Archiv f. klin. Chir. 1889. S. 213.
71. Schuster und Sänger, Archiv f. Dermat. 1877 Bd. 4. S. 43.
72. Schuyler, Philad. med. and surg. reporter 1878; s. Schmidts Jahrb. Bd. 192.
73. Sechtem, Wiener med. Presse 1878.
74. Sommerbrodt, Wiener med. Presse 1870.
74a. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1878. S. 175.
75. Störk, Lehrbuch der Krankheiten des Kehlkopfs, der Nase und des Rachens. Stuttgart 1880.
75a. Derselbe, K. K. Gesellsch. der Arzte Wiens 1868.
76. Tobold, Laryngoskopie 1874. S. 299.
77. Tschlenow, Wiener klin. Wochenschr. 1895. S. 234.
78. Türck, Klinik der Krankheiten des Kehlkopfs etc. 1866.
79. Whistler, Med. times and gaz. 1872. S. 343.
80. Zwillinger, Wiener klin. Wochenschr. 1896. Nr. 8.

Auch in der Nasenhöhle können wir die syphilitischen Veränderungen wieder in gummöse und in einfach entzündliche einteilen.

Die gummöse Erkrankung tritt in Form scharf zirkumskripter, eigentlicher Gummata auf oder mehr diffus als gummöse Rhinitis. Oft bestehen auch hier Übergänge zwischen beiden. Auch kombinieren sich häufig beide Formen in verschiedenen Teilen der Nase.

Das zirkumskripte Gumma tritt meist als einzelner Knoten, selten multipel auf und erreicht meist keine besondere Grösse. Es sitzt meist an der Nasenscheidewand, besonders am Septum cartilagineum und

membranaceum. Seine Hauptgefahr besteht nun auch hier im Umsichgreifen in die Tiefe und den damit zusammenhängenden Zerstörungen. Es kommt auf diese Weise zu Periostitis und Perichondritis, der Knochen und Knorpel kann freigelegt, selbst affiziert und als Sequester ausgestossen werden. Die geringste Veränderung führt dem Lieblingssitze der Gummata entsprechend, zur Durchbohrung des Septum, so dass die Nase nur noch ein zusammenhängendes Loch aufweist. Neumann gibt an, dass an den Seitenflächen der Nasenschleimhaut die Gummata häufiger im Bereich der Cartilago alaris als in dem oberen knöchernen Teil sitzen. Selten brechen sie hier nach aussen, meist auch nach innen durch. Es kommt nach Zerstörung der Cartilago alaris zu Verbiegungen des Nasenflügels. Auch am Boden der Nasenhöhle treten Gummata auf, die durch den Gaumen perforieren können.

Alle diese Zerstörungen sind nun besonders an der Nase selbst noch gewaltiger und ausgedehnter bei der zweiten gummösen Form, der diffusen gummösen Infiltration. Dadurch, dass die beiden Formen sich meist kommbinieren, kommt es zu den gewaltigsten Deformitäten.

Die diffuse gummöse Infiltration kann irgendwo in der Nasenhöhle Platz greifen, nach Neumann (60) lokalisiert sie sich zumeist in deren oberen und hinteren Partien. Flächenhaft dehnt sie sich wie ja schon im Ausdruck „diffus" liegt, weit mehr aus, als einzelne Gummiknoten, sie dringt aber auch ebenso wie diese in die Tiefe, in der gleichen Weise Perichondritis und Periostitis, Nekrose und Ausstossen von Knorpel und Knochen erzeugend. So kann das ganze Nasengerüst, der grösste Teil des Gaumens, der Pharynx und ein Teil des Oberkiefers zusammen zerstört werden, wie in dem Falle Goldensteins (31). Durch Zerstörungen des Vomers, Siebbeins und der Nasenbeine kommt es zum Einsinken der Nase, der sogenannten Sattelnase. Die schrecklichsten Deformitäten des ganzen Gebietes sind aus naheliegenden Gründen bei uns selten, weit häufiger dagegen in weniger zivilisierten Ländern, wie Neumann dies z. B. für Bosnien angibt.

Erwähnen will ich noch, dass Knorpel und Knochen hier ausser durch sekundäres Übergreifen von der Nasenschleimhaut her, auch primär Gummata oder gummöse Entzündung aufweisen kann, die nun ihrerseits in die Umgebung übergreifen. Die Erkrankung dehnt sich von der Nasenhöhle in die Nasennebenhöhlen aus, ferner kommt es von hier aus zu Zerstörungen des Larynx und Pharynx, von denen noch die Rede sein wird. Auch den Clivus Blumenbachii fand Fränkel (25) mit ergriffen, während Lang (50) nach Zerstörung der Lamina cribrosa auch Meningitis als Folgezustand beobachtete.

Heilen gummöse Veränderungen oder die durch sie hervorgerufenen Ulzerationen aus, so kommt es durch Narbenzug ebenfalls zu

sehr starken Deformitäten, ferner aber auch durch Verwachsungen zu Stenosen bezw. Obliterationen.

Ferner kommt nun in der Nasenhöhle, wie erwähnt, wiederum eine einfach-entzündliche, luetische Form vor. Papulöse Syphilide, die denen der Haut in ihrem Bau entsprechen, gibt es auch hier in der Schleimhaut, besonders an der Grenze gegen die Haut. Auch breite Kondylome finden sich hier, wie solche Orth (63) erwähnt, Davasse und Deville (15) unter 186 sekundär-syphilitischen 8mal, Bassereau (3) unter 110 Fällen 2mal solche sahen.

Die verbreitetste entzündliche Affektion der Nasenhöhle, welche schon sehr frühzeitig eintritt und sich durch „Schnupfen" dokumentiert, ist die Rhinitis catarrhalis, welche kaum etwas Spezifisches an sich hat, aber im Gegensatz zum einfachen Katarrh länger anzuhalten pflegt (Orth, Lang). Neumann (60) macht auf die ungleichmässige Schwellung der Schleimhaut, welche am Septum und den Muscheln am stärksten zu sein pflegt, aufmerksam. Infolge der Hyperämie und bald auftretender Erosionen der entzündeten Schleimhaut kommt es zu Blutungen. Die Sekretion ist vermehrt. Die Nebenhöhlen werden erst später ergriffen. Nach dieser nicht besonders charakteristischen akuten Rhinitis kommt es in späteren Stadien zur hyperplastischen chronischen Rhinitis, die oft zusammen mit gummösen Entzündungen zu treffen ist, bei der sich tiefe Geschwüre mit Ergreifen und Nekrose der Knorpel und Knochen und Ausdehnung auf die Nasennebenhöhlen und den Rachen, sowie andererseits auch zirkumskripte, besonders starke polypöse Wucherungen, besonders an den unteren Nasenmuscheln, einstellen.

Die Geschwüre sitzen auch hier mit Vorliebe am Septum. Solche an den Muscheln kommen zwar hier auch primär vor, sind aber meist, nach Michelson (56), auf Kontaktinfektion von den Geschwüren des Septum aus zu beziehen. Da wo die vom Prozess ergriffene, sogenannte Schneidersche Membran am dünnsten ist, kommt es naturgemäss am schnellsten zu ihrer Perforation, zu Blosslegung und Karies von Knorpel und Knochen. Als solche Stellen gibt Neumann die oberen Regionen der Nasenhöhle, das Siebbeinlabyrinth, die Nasengänge, Nasenscheidewand und Nasenboden an, im Gegensatz zu der mittleren und unteren Nasenmuschel, wo die Schleimhaut dicker ist.

Tiefgreifende Zerstörungen, die schon auf die Rhinitis hypertrophicans zurückzuführen sind, erwähnen z. B. Schuster (71), Michelson (56), Neumann (60). So gewaltig wird die Zerstörung hier natürlich nicht, wie dort.

Die Nekrose der Knorpel und Knochen ist nicht nur auf ein Blosslegen derselben durch tiefgreifende Geschwüre zu beziehen, sondern ausserdem auf die ja sehr oft, gleichzeitig, bestehenden Gefässverände-

rungen syphilitischer Natur, die auch Sänger (68) betont und ferner auf die Anwesenheit eitererregender Bakterien, die Neumann in diesem Zusammenhang erwähnt und die sich bei dem bestehenden eitrigen, oft auch jauchigen Katarrh stets in der Nasen- bezw. deren Nebenhöhlen, vorfinden. Sänger (68) und Fränkel (25) zeigten aber, dass die syphilitische Veränderung, wie schon erwähnt, auch primär Knorpel und Knochen ergreifen und von hier sekundär sich ausbreiten kann. Nach Neumanns Erfahrung ist immerhin diese Entstehungsweise der Zerstörungen seltener, als die erst beschriebene.

Sowohl nach gummösen Infiltrationen der Nasenschleimhäute, wenn dieselben in der schon erwähnten Weise narbig ausheilen, als auch ganz besonders als Endstadium der syphilitischen Rhinitis kommt es zu einer vollständigen Atrophie der Schleimhaut, welche als eigene Form mit dem Namen der Rhinitis atrophicans belegt zu werden pflegt. Diese kommt auch als Endglied hypertrophischer Rhinitisformen zustande, wobei nach Orth ein Teil der Schleimhaut diese, ein anderer schon jene Veränderung darbieten kann. Durch Bindegewebsschrumpfung kommt es zur Erweiterung der Nasenhöhle. Diese Rhinitis atrophicans hat also ebenfalls nichts für Syphilis anatomisch Charakteristisches, nur betont Neumann, wohl mit Recht, dass bei den weiterbestehenden Geschwürsprozessen, Sekretabsperrungen etc., wie sie sich bei der Lues meist finden, das Nasensekret nicht nur wie bei der Rhinitis atrophicans überhaupt zu Krusten eintrocknet, sondern meist auch fötide wird.

Bei allen Formen der syphilitischen Rhinitis und besonders bei der letztgenannten, ebenso aber auch bei auf anderer nicht syphilitischer Basis entstandener Rhinitis atrophicans kommt es zu einem klinischen höchst lästigen Symptom, welches hier wenigstens Erwähnung finden soll, dem schrecklichen Fötor, nach welchem dies Leiden als Ozaena bezeichnet wird. Worauf dieser zurückzuführen ist, ist anatomisch nicht sicher entschieden. Schuchardt (70), der ebenso wie Sänger (68) bei der atrophischen Rhinitis Metaplasie des Zylinderepithels in Plattenepithel feststellte, will auch den Geruch hierauf beziehen. Die faulige Zersetzung der Sekrete wird meist dafür in erster Linie angeschuldigt, Orth (63) denkt auch an den besonderen Charakter dieser sich zersetzenden Substanzen, z. B. der fettigen, und an etwaige besondere Organismen. Auf die Stoffwechselprodukte solcher Bakterien, die sich hier im stagnierenden fötiden Sekrete entwickeln, bezieht auch Neumann (60) den Fötor. Es wirken hier eben wohl eine Reihe von Momenten zusammen, um diesen zu erzeugen.

Als eine mögliche Folge der Sekretabflussbehinderung im Verein mit der ganzen Veränderung der Umgebung gibt Störk (75), wie Neumann erwähnt, Auseinandertreiben und Perforation der Knochen der Nasennebenhöhlen, so der Highmorshöhle oder der Stirnhöhlen an.

Dass diese Veränderungen der Nase zur Zerstörung der Funktionen derselben, also einmal der Riechfähigkeit durch Vernichtung der Riechzellen und andererseits zur Ausschaltung der Nasenatmung, mit ihren, für die übrigen Atmungsorgane schädlichen Folgen führen, ist leicht verständlich.

Gehen wir nunmehr über zu den syphilitischen Erkrankungen des

Kehlkopfes.

Es wiederholt sich hier im ganzen das in der Nasenhöhle Besprochene, so dass wir uns ziemlich kurz fassen können, zumal wie schon Orth (63) betont, die syphilitischen Veränderungen hier im Anfangsstadium seltener anatomisch untersucht werden, weit mehr durch das laryngoskopische Bild bekannt sind.

Als erste syphilitische Affektion des Frühstadiums ist auch hier der Katarrh des Larynx zu nennen, der aber nichts Charakterisches hat. Er ergreift einzelne Teile des Kehlkopfes oft in verschieden starker Intensität. Lewin (51) verwirft diesen Namen und spricht von Erythema syphiliticum laryngis.

Ebensowenig haben die Papeln, welche hier im Kehlkopf nach einigen Autoren mehr, nach anderen weniger häufig vorkommen und übrigens auch bestritten worden sind — siehe die Zusammenstellung auch der Häufigkeitsstatistiken — etwas für den Kehlkopf Charakteristisches, sondern entsprechen anatomisch den Papeln der Schleimhäute und der Haut überhaupt.

Im übrigen müssen wir auch im Kehlkopf wieder einfach entzündliche und spezifische, gummatöse Prozesse unterscheiden. Auch hier kommen sodann als besonders wichtig noch die Folgezustände beider hinzu. Die besondere Wichtigkeit der syphilitischen Gefässveränderungen auch hier hat besonders Lewin (51) betont.

Die chronische Laryngitis besteht in sehr starker zelliger Infiltration. Sie ist meist vom Pharynx aus fortgeleitet und sitzt nach Orth (63) mit Vorliebe an der Epiglottis, der Hinterwand des Kehlkopfes und den Stimmbändern. Diese Infiltrationen führen nun sehr schnell zu Ulzerationen, so dass hier die Bezeichnung Laryngitis syphilitica ulcerosa gebraucht wird. Durch Tiefergreifen werden Zerstörungen der Stimmbänder, Blosslegung und Nekrose der Kehlkopfknorpel herbeigeführt.

Als Endstadium der Infiltration kommt es zu Umwandlung der Schleimhaut und des submukösen Gewebes in derbes Bindegewebe, die zu Larynxstenose führen kann, ebenso kommt es nach Heilung der erwähnten Geschwüre zu Narben und narbiger Umwandlung der Kehlkopfschleimhaut, die mit ihren Folgen gemeinsam mit den gummösen Geschwüren und deren Ausheilung später besprochen werden sollen.

Hier sei noch erwähnt, dass Orth (63) das Entstehen der spitzen Kondylome, die nichts Charakteristisches haben, als Folge der chronischen Entzündung anführt, und dass Zwillinger (80) die auf Bildung einer dicken verhornten Epithelschicht beruhende Pachydermia laryngis zum Teil auch auf Syphilis bezieht. Auch Kanthack (47) redet von einer syphilitischen Pachydermie.

Die zweite Hauptform der syphilitischen Kehlkopferkrankung ist wiederum das Gumma. Die Gummen können teils grössere Tumoren darstellen, teils als kleine Knoten multipel sein (Gerhardt und Roth) (28). Lewin (47) unterscheidet das kleine nodulöse Syphilid und die grösseren zirkumskripten Gummata. Zu ersteren rechnet er die Fälle von Waldenburg, Mandel, Fauvel, Moore, Dance und Simpan. Die Gummen können aber auch bedeutende Grösse erreichen; so beschreibt Norton (61) ein solches am aryepiglotischen Band, das zur Erstickung führte. Eine mehr diffuse gummöse Infiltration ist weit häufiger; eine solche, einer ganzen Kehlkopfhälfte, hat Charazac (11) beschrieben. Die gummösen Veränderungen sitzen meist in der Submukosa. Neumann bezeichnet die Kehlkopfgummen im Vergleich zu anderen syphilitischen Affektionen als selten und gibt als ihren Lieblingssitz die vordere Fläche der hinteren Kehlkopfwand, die Epiglottis, die Taschen- und Stimmbänder und die Kehlkopfmuskeln (wo sie Bouisson (4) und Elsenberg (20) eventuell auch Mackenzie (52), Moore (57) mit Türck (78) beschrieben) an. Auch hier kommt es dann zu Zerfall des Gummas, zu Ulzerationen, die durch Fortschreiten des gummösen Prozesses in die Umgebung zu Knorpelnekrosen und grossen Zerstörungen führen. Diese Zustände sollen jetzt betrachtet werden.

Hier ist zuerst die bei Lues auftretende Veränderung des Perichondriums der Knorpel die Perichondritis zu nennen. Diese kann, wie auch Lewin (51), Grabower und Lang (50) etc. erwähnen, ohne Schleimhautveränderung primär im Perichondrium auftreten, doch ist dies selten; um so häufiger schliesst sie sich an die von der Schleimhaut ausgehenden destruktiven Prozesse an. Am häufigsten ist die Epiglottis befallen. Hier ist am allergewöhnlichsten die vordere Seite des Knorpels blossgelegt und ergriffen und sehr häufig auch der obere Rand (vom Pharynx fortgeleitete syphilitische Erkrankung). Es kann die ganze Epiglottis zerstört sein, wie in einem Falle Virchows, oder der ganze obere Teil des Kehldeckels fehlen, oder dieser ist eingeknickt, verbogen, deformiert oder, wie auch Kaufmann erwähnt, mit Löchern durchsetzt. An Häufigkeit werden nach Neumann von den eigentlichen Kehlkopfknorpeln am öftesten die Giessbeckenknorpel, sodann die Ringknorpel, am seltensten der Schildknorpel affiziert.

Bei der Perichondritis des erstgenannten Knorpels, wird nachdem das Gelenk vom Prozess ergriffen, der Aryknorpel oft in seiner Verbindung gelöst und er kann ganz ausgestossen werden, was auch sonst häufig bei seiner Perichondritis der Fall ist. Hierdurch kann bedeutende Deformität des Kehlkopfes entstehen.

Die Perichondritis des Ringknorpels ist von Porter (34) und Dittrich schon angenommen, in neuerer Zeit von Türck (78), Rühle (67), Herman (34), Norton (61), Lamallerie (48), Royerd (65), Lewin (51) etc. mitgeteilt worden. Es bildet sich ein Abszess um den Knorpel, das Perichondrium wird abgelöst, der Knorpel nekrotisiert und geht verloren. Der Substanzverlust wird von Türck (78) als ein ausgedehnter beschrieben. Ebenso wie der Kehlkopf kann die Trachealschleimhaut und mit dem Ringknorpel können die Trachealknorpel gleichzeitig ergriffen werden. Auch die Stimmbänder müssen sekundär nach Zerstörung des Ringknorpels leiden. Von der Hinterfläche des Krikoidknorpels aus kann der Ösophagus ergriffen werden, wie es Gougenheim (32) besonders beschreibt. Die Symptome gerade dieser Perichondritis können die schwersten, der Ausgang ein letaler sein.

Perichondritis des Schildknorpels beschrieben z. B. ebenfalls Türck (78), ferner Störk (75), Barlett und Dreyfuss (2), sowie Davis (16) und andere. Letzterer stellte Tod durch Erstickung fest. Dass eine Reihe Knorpel auch gleichzeitig ergriffen werden können, hat z. B. Gibb (29) beschrieben.

Glottisödem, Blutungen (z. B. von Türck (78) beschrieben) können diesen destruktiven Prozessen im Kehlkopf folgen und ihrerseits besonders gefährlich werden. Hauptgefahren bestehen aber auch noch, wenn der Prozess im Ausheilen ist, in der Narbenretraktion und den Verwachsungen. In allen Lehrbüchern der Kehlkopfkrankheiten wird auf sie hingewiesen, schon Oppolzer (62) und Czermak (13) beobachteten sie; unter ihren neueren Bearbeitern führt Neumann, Bryant (7), Rossbach (66), Ertl (21), Elsberg (19), Heymann (35) an. Es kommt besonders zu Verwachsungen der Stimmbänder, meist in deren vorderen Teil, ausgehend vom vorderen Winkel, ja zu völligem Glottisverschluss, wie dies z. B. Störk (75) und Elsberg (19) beschreiben. Auch Haslund (33), Rossbach (66) (der ²/₃ der Glottis verwachsen fand), Schnitzler (69), Eschebarne (22), Sommerbrodt (74) (der 21 Fälle aus der Literatur bis 1897 zusammengestellt), Grabower und andere beobachteten Verwachsungen der Stimmbänder. Dass auch die Taschenbänder verwachsen können, berichtet z. B. Elsberg. Ausser zwischen den Stimmbändern bilden sich auch unter diesen im Kehlkopf bei Verwachsungen Membranen aus, wie sie z. B. als vollständigen Verschluss Czermak beschreibt. Dass die Folgen solcher Veränderungen in Deformität, Sprach- und Atemstörungen sowie Blutstrombehinderungen bestehen, liegt auf der Hand. Häufig ist wegen der Erstickungsgefahr Tracheotomie nötig, so wurde dieselbe z. B. in einem Falle von Schuyler (72), wo neben der Larynxstenose Glottisödem auftrat, nötig.

Die stehen gebliebenen Schleimhautreste können auch noch Wucherungen eingehen, zunächst ödematös-hyperämischer Natur, später echte hyperplastische Verdickungen; so können papilläre, kondylomatöse Exkreszenzen entstehen (Orth). Kaufmann erwähnt dies besonders für den Kehldeckel. Die ältesten derartigen Beobachtungen, wobei die Glottisverlegung den Tod herbeiführte, stammen von Bourget

(5), Malherbe (53), Hugnier (39). Diese Gebilde können die Form spitzer Kondylome haben, wie sie Czermak und Gilewski (30) z. B. beschrieben, oder breiter aufsitzender Warzen (z. B. Türck).

Die Amyloidgeschwülste, welche manchmal hier mit angeführt werden, gehören nicht hierher, weil ihre Beziehungen zur Syphilis durchaus problematischer Natur sind. In einem von mir eingehend beschriebenen Fall wies nichts auf Syphilis hin.

Bronchien, Trachea.

Literatur.

1. Audry, Journ. d. mal. cut. et syph. 1898. pag. 253.
2. v. Bamberger, Deutsche Klinik 1850. S. 116.
3. Barth et Gombault, Prager med. Wochenschr. 1884. S. 834.
4. Béger, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1879. Bd. 23. S. 608.
5. Benda, C., Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 145. Nr. 5.
6. Bruce und Clarke, Zit. bei Neumann.
7. Charnal, L'Union méd. 1859.
8. Connor, Amer. Journ. med. scienc. 1903. July.
9. Cusco, L'Union méd. 1866.
10. Demme, Gerhardts Handb. d. Kinderkrankh. III. 2.
11. Downie, Brit. med. Journ. 14. X. 1899.
12. Dupont, Thèse de Paris. 1882.
13. Ebner, Arch. f. Derm. Bd. 45. S. 171.
14. Engel-Reimers, Jahrb. d. Hamb. Staatskrankenh. 1891/92. Bd. III.
15. Eppinger, Lubarsch-Ostertags Ergebn. 1896. II. S. 32.
16. Fränkel, E., Deutsche med. Wochenschr. 1887. S. 1035.
17. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1888. Nr. 48.
18. Ferral, Journ. of med. scienc. Dublin 1842. (Canstadts Jahrb. 1844. S. 314.)
19. Gemmel and Buchanan, Glasgow med. Journ. 1894. Aug.
20. Gerhardt, C., Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. II.
21. Guillaume, Rev. méd. belge. 1891. 3. III.
22. Gleissmann, Arch. of Laryng. 1882. pag. 63.
23. Günther, Prager Viertelj. 1857.
24. Guyot, Progrès méd. 1881.
25. Hautzel, Zit. nach Miliau.
26. Hock, Inaug.-Dissert. Erlangen 1895.
27. Hoffmann, Nothnagels spez. Path. u. Ther. XIII. 2. 1896.
28. Hüttenbrenner, Jahrb. f. Kinderkrankh. 5. Jahrg. 3. Heft.
29. Job, Gaz. des hôpit. 1869.
30. Jullien, Traité. pag. 642.
31. Kelly, Tr. of path. Soc. 1872. pag. 45.
32. Kohler, Berliner klin. Wochenschr. 1892. pag. 43 und 1894.
33. Kopp, C., Deutsches Arch. f. klin. Med. 1883. Bd. 32. Heft 3 und 4.
33a. Derselbe, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1885.
34. Kuskow, Bolitschnaja gaseta Botk. 1891.
34. Küttner, Beitr. z. klin. Chir. 1898. Bd. 22.
35. Lécureuil, Thèse de Paris. 1890.
36. Leyden, Disk.-Bemerkung zum Vortr. Östreichs (s. Östreich).
37. Lieven, Klin. Vortr. aus d. Geb. d. Otol. Bd. II. Heft 10.
38. Mackenzie, Wiener med. Jahrb. 1881. I. S. 75.
39. Milian, La Syph. III. Heft 10. Okt. 1905.

40. Moissenet, L'Union méd. 1858.
40a. Derselbe, L'Union méd. 1864.
41. Neumann, J., Wiener klin. Rundschau. 1904. Nr. 1.
42. Nixon, Brit. med. Journ. 4. IV. 1896.
43. Östreich, Berliner klin. Wochenschr. 1894. S. 1009.
44. Oudin, Progrès méd. 1881. pag. 344.
45. Poniklo, Przeglad lek. 1878.
46. Rey, Siehe Schmidts Jahrb. Bd. 167. S. 248.
47. Rolleston and Ogle, Brit. med. Journ. 22. IV. 1899.
48. Schlesinger, Virchows Arch. Bd. 154. S. 501.
49. Scholz, Wiener med. Wochenschr. 1865.
50. Schrötter, Arch. de laryngol. Paris 1890. pag. 249.
51. Schultze, Siehe Canstadts Jahresber. 1844. S. 314.
52. Schumann-Leclercq, Prager med. Wochenschr. 1885. Nr. 4.
53. Seibert, Arch. Pediat. New York. 1892. pag. 83.
54. Seidel, Jenaische Zeitschr. f. Med. u. Naturw. 1866. S. 489.
55. Seifert, Deutsche med. Wochenschr. 1893. pag. 1010, 1077, 1118.
56. Semeleder, Die Laryngoskopie und ihre Verwertung. Wien 1863.
57. Smith, Med. Times and Gaz. 1852. (Canstadts Jahresber. 1852. pag. 210.)
58. Sokolowski, Gazeta lekarska. 1887. Nr. 35 und 36.
58a. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1889. Nr. 10.
59. Tauber, Arch. of Laryngol. 1882. pag. 249.
60. Verneuil, L'Union méd. 1866.
61. Vierling, Virchows Arch. 1858. Bd. 14. S. 201.
61a. Derselbe, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1878. S. 525.
62. Virchow, Virchows Arch. Bd. 15.
63. Waller, Prager Viertelj. 1848. S. 112.
64. Wallmann, Virchows Arch. Bd. 16. S. 201.
65. Wilks, Guys Hosp. Repts. 1863 u. 1864.
66. Woronichin, Jahrb. d. Kinderheilk. 1874. Heft 1.
67. Worthington, Lancet. 1842. pag. 596.
68. Wright, New York. med. Journ. 13. VI. 1891.
69. Zurhelle, zit. nach Mackenzie.

Die syphilitischen Veränderungen der Trachea und Bronchien, welche zusammengehören, da die Erkrankung meist diese beiden Teile der zuführenden Luftwege zusammen befällt, gelten im allgemeinen für recht selten. So hat Mackenzie (38) unter 1145 Fällen syphilitischer Halsorgan-Erkrankungen nur achtmal Syphilis der Trachea gesehen. Downie (11) allerdings hält die Trachealsyphilis für weit häufiger als meist angenommen wird und hat selbst drei Fälle durch Obduktion festgestellt.

Die Syphilis der Trachea schliesst sich meist an Kehlkopfsyphilis an und sitzt somit im oberen Teil der Trachea. Nach Orth hat die selbständige Trachealues ihren Lieblingssitz in deren mittleren Drittel. Er gibt die Abbildung einer syphilitischen Narbenbildung der Trachea, während die Bronchien ganz frei sind. Die meisten Autoren sahen die Trachealues, welche sich nicht an Larynxaffektion anschliesst, in der Gegend der Bifurkation, Trachea und einen oder beide Bronchi einbeziehend.

So betonte Mackenzie (38) seiner Zeit besonders das untere Drittel der Trachea und konnte bis dahin nur die Fälle von Charnal (7) und Béger (4) in der Literatur finden, in denen das mittlere Drittel der Trachea selbständig ergriffen war. Unter späteren derartigen Beobachtungen kommt z. B. diejenige von Hock (26) hinzu. Die ganze Trachea war ergriffen in den Fällen von Zurhelle (69) und Wilks (65) (zitiert nach Mackenzie), sowie in dem von Orth abgebildeten Fall und in demjenigen Sokolowskis (58).

Orth erwähnt auch, dass die syphilitische Erkrankung der Luftröhre als einzige tertiäre Viszeralerkrankung gefunden werden kann. Die meisten Autoren sahen dieselbe mit syphilitischen Lungenveränderungen vergesellschaftet.

Über die akuten Entzündungen, die Trachealkatarrhe, welche auch zu unbedeutenden Geschwüren führen können und die nässenden Papeln, welche Seidel (54) und Moissenet (40a) beschrieben, gehe ich, da sie anatomisch keine Besonderheiten bieten, hinweg.

Es folgen sodann auch hier einerseits chronische Entzündungen, welche oft als diffuse gummöse Entzündungen bezeichnet werden andererseits zirkumskripte Gummata. Beide Prozesse führen zu Ulzerationen und sodann narbigen Veränderungen mit deren Folgen.

Die chronisch entzündlichen Prozesse sind von Wilks (65), Gerhardt (20), Wagner, Türck und anderen beschrieben worden. Es kommt hierbei zu leistenförmigen Falten, dann zu Geschwüren, welche tief greifen und durch eine Perichondritis der Trachealringe und Knorpelnekrose zu einem Verlust von Teilen dieser oder zu Verbiegungen, Knickungen, Übereinanderschiebungen etc. der Knorpelringe führen. Die Geschwüre können durch Konglomeration mehrerer kleiner zu grossen, mit gezacktem Rande werden. Die Übergänge des zellreichen entzündlichen Stadiums in schrumpfendes Bindegewebe hat Hoffmann (27) beschrieben. Da der entzündliche Prozess nicht nur bis zu den Knorpeln in die Tiefe gedrungen, sondern auch das um die Trachea und Bronchien gelegene Bindegewebe ergriffen hat, tritt jetzt im narbigen Stadium auch eine sehr starke Umschnürung, besonders der Bronchien von aussen ein. An den Stellen, wo Ulcera vorgelegen haben, treten naturgemäss besonders zu Stenose neigende Narben auf.

Die zirkumskripten Gummata der Trachea sind recht selten, vielleicht weil man sie — und ebenso die diffusen Infiltrationen — meist erst im ulzerierten Stadium, welches sich hier offenbar sehr schnell anreiht, zu Gesicht bekommt. Nach Milian (39) ist es Hautzel (25), der sie am eifrigsten an der Hand von drei Fällen studierte. Auch Fränkel (17) und Silech haben multiple Gummata der Trachea beschrieben. Die Formen also, welche in der Trachea meist gesehen werden und darum auch zumeist geschildert wurden, sind die Folgezustände

der beiden besprochenen Prozesse, also die Ulcera und die Narben. Auch die Geschwüre werden nach Milians (39) Zusammenstellung in $^3/_4$ aller Fälle im unteren Drittel der Trachea gefunden. Sie sind meist multipel und es bestehen noch diffus, event. gummöse Prozesse daneben.

Unter den Autoren, welche grosse Ulzerationen beschrieben, nenne ich z. B. Woronichin (66), Wright (68), Schuman-Leclerq (52), dessen Ulzeration 5 cm oberhalb der Bifurkation sass, Sokolowski (58), in dessen Fall die ganze Trachea, der eine Bronchus ganz, der andere in seinem oberen Teil ulzeriert waren und Downie (11).

Am allerhäufigsten unter den syphilitischen Veränderungen der Trachea und Bronchien wird also die Narbenbildung gefunden. Sie ist oft sehr ausgedehnt und führt zu starker Stenose und im Verein mit dem Verlust von Knorpelteilen zu hochgradiger Deformität. Es bilden sich Wülste und Narben und Neumann (41) bezeichnet das Aussehen einer solchen Trachea als strickleiterähnlich. Nach Geschwüren des chronisch entzündlichen Prozesses haben z. B. Cusco (9), Verneuil (60), Poniklo (45) Tracheal- (Bronchial-) Stenose beschrieben.

Nach Neumann war der erste, welcher die syphilitische Trachealstenose beschrieb, Worthington (67). Es bestand dicht unter dem Larynx eine Verengerung der Trachea bis zu Gänsefeder-Stieldicke mit völligem Schwinden der Knorpel. Als weitere Autoren, welche solche Stenosen beschrieben, führe ich zunächst nach Neumann auf: Ferral (18), Schultze (51), Waller (63), Dittrich, Bamberger (2), Smith (57), Wallmann (64), Günther (23), Virchow (62), Moissenet (40a), Charnal (7) et Vigla, Wilks (65), Türck, Scholz (49), Vernenil (60), Gerhardt (20), Semeleder (56). Ferner erwähne ich noch einschlägige Mitteilungen z. B. von Job (29), Huttenbrenner (28), Kopp (33), Guillaume (21), Sokolowski (58), Östreich (43), Hock (26), Downie (11), Rolleston und Ogle (47) etc.

Im Falle Kopps waren beide Bronchi, in demjenigen Huttenbrenners dieselben bis zu Gänsfederdicke und in dem Jobs der linke Hauptbronchus stenosiert. Eine Verengerung der mittleren Trachea bis auf Bleistiftdicke gibt Hock an.

Es ist schon erwähnt, dass indem, das um die Trachea und die Bronchien gelegene Bindegewebe am Prozesse teilnimmt und narbig schrumpft, eine Kompression von aussen eintritt. Diese Peritracheitis und Peribronchitis ist besonders von E. Fränkel (16) und Lécureuil (35) (welcher acht Fälle aus der Literatur sammelte), beschrieben worden; beide Autoren weisen auch auf die Gefahr der Kompression des Recurrens hin.

Ausserdem können aber auch die umliegenden Lymphdrüsen durch gummöse Veränderungen eine Stenose der Trachea und Bronchien

bewirken. Nach Milian (39) sind erstere häufiger. Solche Fälle beschrieben auch Nixon (42), Mc Weeney und Audry (1).

Dass Geschwüre syphilitischen Ursprunges, ohne zur Vernarbung zu kommen, perforieren, ist selten. Gerhardt (20) und Kelly (31) haben Fälle beschrieben, in denen es durch Perforation in Lungengefässe zu tödlicher Blutung kam. Wallmann (64) beschrieb ein nach aussen ins Mediastinum perrforiertes Geschwür. Eine Folge der narbigen Schrumpfung der Tachea kann ein Herabziehen des Kehlkopfes sein, wie Neumann (41) angibt, bis mit seinem unteren Ende hinter das Manubrium sterni hinab. Dass Veränderungen in der Lunge die Folgen sein können, ist selbstredend, so erwähnt Leyden (36) Bronchiektasien.

·Einzig in seiner Art steht ein Fall Bendas (5) da, in dem sich an der Bifurkationsstelle ein ringförmiger Wulst fand, welcher keine frischen Entzündungszeichen mehr darbot, sondern nur aus derbem Bindegewebe — wie ein Keloid — bestand und wohl syphilitischer Natur war.

Zum Schlusse sei noch erwähnt, dass Vierling (61) 46 Fälle, Connor (8) dazu 82, also im ganzen 128 Fälle von Syphilis der Trachea und Bronchien aus der Literatur sammelte. Connor fand 8 mal einzelne Gummata verzeichnet, gummöse Veränderungen überhaupt in 17 % der Fälle, Ulzerationen in 44 % (10 solitäre, 12 perforierende, davon 5 in Blutgefässen), Narben in 40 %, diffuse Verdichtung in 11 % der Fälle, ferner 8 Fälle von Peritracheitis, davon 4 mit Beteiligung des Rekurrens.

Von der Syphilis der Schilddrüse will ich nur die Gummata erwähnen, welche Birch-Hirschfeld, Demme (10) (zitiert nach Fränkel) und E. Fränkel dort fanden. Auch Bruce und Clarke (6) beschreiben Fälle von Gummiknoten der Schilddrüse und ebenso Küttner (34) zwei. Andere Autoren, so schon Jullien (30) berichten über Schwellung der Thyreoidea in frühem Stadium, vor allem auch Engel-Reimers (14), der dies in der Hälfte der Fälle beobachtet haben will. Sie kann kleiner oder grösser sein und geht diffus in die Umgebung über (Fränkel). Ohne Bestehen anderer viszeraler Syphiliszeichen scheint diese Erscheinung nicht vorzukommen.

Lunge.

Literatur.

1. Andreae, Inaug.-Dissert. Würzburg. 1877.
2. Aufrecht, Nothnagels spez. Path. u. Ther. XIV. S. 284.
3. Bade, Inaug.-Dissert. München. 1896.
4. Barelmann, Inaug.-Dissert. München. 1882.
5. Bäumler, Ziemssens Handb. Bd. 3. S. 210.
6. Beer, Die Eingeweidesyphilis. Tübingen 1867.
7. Beger, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1879. S. 619.
8. Belin, Contrib. à l'étude des gommes du poumon. Paris 1879.
9. Birch-Hirschfeld, Lehrb. d. spez. Path. 1894.
10. Borst, Münchn. med. Wochenschr. 1898. (Phys.-med. Ges. zu Würzburg. 7. VII. 1898.)

11. Bourdieu, Thèse de Paris. 1896. Gaz. hebd. de méd. et de chir. 29. III. 1896.
12. Bouen, Med. News. 1886. pag. 317.
13. Brissaud, Progr. méd. 1881. pag. 516.
14. Cantadano, Giorn. intern. delle sc. med. 1880. pag. 857.
15. Carlier, Étude sur la Syph. pulm. Paris 1882.
16. Cayley and Hulke, Middlesen Hosp. reports. 1894. pag. 74.
17. Clayton, Amer. Journ. of med. sc. April 1903.
18. Colin, Leçons sur la syph. Paris 1879.
19. Colomiatti, Giorn. ital. d. mal. ven. 1877.
20. Cornil, Bull. de la Soc. Annal. 1862.
21. Councilman, Johns Hopkins Hosp. Bull. 1891. pag. 34.
21a. Derselbe, L'Union. 1873. Nr. 81.
21b. Derselbe, L'Union méd. 1874.
22. v. Cube, Virchows Arch. 1888. Bd. 82. S. 516.
23. Desplats, Journ. des scienc. méd. de Lille. 1901. pag. 584.
24. Devic, Prov. méd. 1887. Nr. 49.
25. Diehl, Inaug.-Dissert. Erlangen 1896.
26. Dieulafoy, Gaz. hebd. 1889.
27. Dittrich, P., Prager Viertelj. 1850.
28. Duplant, Gaz. hebdom. de méd. et de chir. 1898. Nr. 18.
29. Engel, Philad. med. Times. 1882.
30. Engstroem, Finsky lekars. handl. 1881. pag. 137.
31. Ewe, Wiener med. Presse. 1879.
32. Flockemann, Sammelreferat. Zentralbl. f. allg. Path. Bd. 10. pag. 469 u. 964.
33. Fournier, Gaz. hebd. de méd. et de chir. 1875.
33a. Derselbe, Ann. de Derm. et Syph. 1879.
34. Förster, Würzburger med. Zeitschr. 1863.
35. Frank, Wiener med. Presse. 1880.
36. Gamberini, Giorn. ital. d. mal. ven. 1880. pag. 228.
37. Gaurichier, Ann. de Derm. 1885. pag. 152.
38. Goodhart, Tr. of the path. Soc. 1874. pag. 31.
39. Gorbatzewich, Objazt. pat.-anat. czolier. stew. med. imp. Charkow. Univ. 1890. pag. 225.
40. Gowers, Tr. of path. Soc. 1877. pag. 336.
41. Grandidier, Berliner klin. Wochenschr. 1875. S. 195.
42. Green, Tr. of path. Soc. 1877. pag. 331.
43. Grisolle, Traité de pathol. int.
44. Güntz, Memorabilien. 1882. S. 203.
45. v. Hansemann, Verhandl. d. deutsch. path. Ges. 1900. Aachen. pag. 118.
45a. Derselbe, Kongr. f. innere Med. zu Berlin. 1901. S. 562.
45b. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1901. S. 496.
46. Hecker, Virchows Arch. 1859. Bd. 17. S. 192.
47. Heinemann, Verhandl. d. 19. Kongr. f. inn. Med. 1901. S. 562.
48. Henop, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1879. Bd. 24. S. 250.
49. Heroonet, Mercredi méd. 1893. pag. 462.
50. Hertz, Virchows Arch. 1873. Bd. 57. pag. 421.
51. Hiller, Char.-Annal. 1882. S. 849.
51a. Derselbe, Char.-Annal. 1884. S. 194.
52. Hirsch, Inaug.-Dissert. München 1901.
53. Howitz, Behrends Syphilid. 1862. S. 601.
54. Jullien, Ann. de Derm. Paris. 1893. pag. 450.
55. Kaposi, Syphilis. S. 250.
56. Karnbach, Inaug.-Dissert. Halle. 1887.
57. Kern, Pester med. chir. Presse. 1890. S. 795.

58. Kiderlen, Inaug.-Dissert. Würzburg. 1893.
58. Köbner, Klin. u. exper. Mitteil. S. 117.
59. Kokawa, Arch. f. Derm. Bd. 78. pag. 69 u. 319.
60. Kortum, Inaug.-Dissert. Erlangen. 1878.
61. Kroeniger, Deutsche med. Wochenschr. 1884.
62. Lancereaux, Bibl. d. l'Acad. 1877. pag. 1108.
62a. Derselbe, Union méd. 1891. Nr. 13.
63. Landrieux, Thèse de Paris. 1872.
64. Lang, Vorlesungen über Syphilis. S. 284.
65. Langerhans, Virchows Arch. 1879. Bd. 75. S. 184.
66. Lebert, Traité d'anat. path. T. 1.
67. Lehman, Bibl. for Laeger. 1881. pag. 421.
68. Levy, Vers. d. deutsch. derm. Ges. 6. Kongr. Wien. 1899. S. 380.
69. Lorain et Robin, Goz. méd. de Paris 1855. pag. 1886.
70. Lutz, Bayr. ärztl. Intell.-Bl. 1881. Nr. 50.
71. Mahomed, Tr. of path. Soc. 1877. pag. 339.
72. Marfan, Gaz. des hôpit. 1892. pag. 29.
73. Martineau et Cornil, Bull. de la Soc. anat. 1867. pag. 486.
74. Mauriac, Gaz. hebdom. des hôpit. 1888. pag. 414.
75. Meschede, Virchows Archiv Bd. 1866. Bd. 37. S. 565.
76. Nacke, Inaug.-Dissert. Erlangen 1898.
77. Neumann, J., Syphilis S. 553.
78. Nikulin, Berliner klin. Wochenschr. 1891. Nr. 40.
80. Orth, Lehrbuch der spez. Path. S. 477.
81. Pancritius, Über Lungensyphilis. Berlin, Hirschwald. 1881.
82. Pavlinoff, Virchows Archiv 1879. Bd. 75. S. 162.
83. Perry, Tr. of path. Soc. 1891. pag. 53.
84. Petersen, Münchn. med. Wochenschr. 1893. S. 725.
85. Pleischl und Klob, Wiener med. Wochenschr. 1860.
86. Polain, Presse méd. belge 1896.
87. Porter, Med. record 1887. pag. 251. Philad. med. times 1887. New York med. Journ. 1885. pag. 114.
88. Potein, Union méd. 1894. Jahrg. 48. Nr. 2.
89. Patain, L'Union médicale 1888. pag. 805. Gaz. des hôpit. 1888. pag. 1314.
90. Pye-Smith, Tr. of path. Soc. 1877. pag. 334.
91. Ramdohr, Archiv d. Heilk. 1878. Bd. 9. S. 410.
92. Rethi, Wiener med. Presse 1884.
93. Ricord, Gaz. des hôpit. T. VII.
94 Rindfleisch, Versamml. d. Naturf. Wien 1894; s. Monatsh. f. prakt. Derm. 1894. S. 495.
95. Robinson, Lancet 1877. I. Nr. 180.
96. Rolleston, Tr. of path. Soc. 1891. pag. 50.
97. Rolleston et Délepine, Lancet 8. X. 1890.
98. Rollet, Wiener med. Presse 1875. Nr. 47.
99. v. Rosen, Behrends Syphidol. 1860. III. S. 246.
100. Ruhemann, Inaug.-Dissert. Berlin 1888.
101. Saalfeld, Berliner klin. Wochenschr. 1894. S. 367. Inaug.-Dissert. Freiburg 1894.
102. Sacharjin, Berliner klin. Wochenschr. 1878. S. 3.
103. Sadowski, Schmidts Jahrb. 1842. S. 309.
104. Sänger, Über die Beziehungen der Lungensyphilis zur Tuberkulose. Berlin 1883.
105. Salterthwaite, Boston med. and surg. Journ. 1891. pag. 573.
105a. Derselbe, Med. recorder 1891. pag. 247.
106. Schech, Bayr. ärztl. Intell.-Bl. 1881. Nr. 43.
106a. Derselbe, Archiv f. klin. Med. 1882. S. 410.

106b. Schech, Internat. klin. Rundschau 1887. Nr. 5.
107. Schiffmacher, Inaug.-Dissert. Berlin 1896.
108. Schinze, Inaug.-Dissert. Leipzig 1902.
109. Schirren, Dermat. Zeitschr. 1893/94. S. 221.
110. Schnitzler, Wiener med. Presse 1879. Nr. 19, 20, 21, 27, 32, 33, 34, 35, 38.
110a. Derselbe, Die Lungensyphilis und ihr Verhältnis zur Lungenschwindsucht. Wien 1880.
110b. Derselbe, Wiener med. Presse 1879 und 1886 Nr. 15.
111. Schwyzer, Münchn. med. Wochenschr. 1896.
112. Seifert, Deutsche med. Wochenschr. 1893. S. 1010.
113. Seiler, Philad. med. and surg. reporter 1881. S. 427.
114. Senger, Inaug.-Dissert. Berlin 1883.
115. Sticker, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1896. S. 118.
116. Stolper, Bibl. med. 1896. Abt. C. Heft 6.
117. Storch, Bibl. med. 1896. Abt. C. Heft 8.
118. Störck, Bibl. med. 1896. Abt. C. Heft 8.
119. Swojschestekow, Russkij Arch. Patol. 1899.
120. Talamon, La méd. mod. 1891.
121. Taube, St. Petersburger med. Wochenschr. 1897. N. F. 12. Heft 19.
122. Vidal de Cassis s. Canstadts Jahresber. 1855.
123. Virchow, Geschwülste II. S. 463.
123a. Derselbe, Berliner med. Gesellsch., 11. I. 1893.
124. Vires, Gaz. des hôpit. 1895.
125. Vogt, Virchows Archiv 1879. S. 75.
126. Wagner, E., Archiv d. Heilk. 1863. S. 357.
127. Weber, Tr. of path. Soc. 1866. pag. 152.
128. Weissenberg, Atti del congr. contra la tub. Napoli 1900/01. S. 339.
129. Wilks, Guy's Hosp. Reports. S. III. Vol. 9. pag. 34.
130. Ziemssen, Berliner klin. Wochenschr. 1887.
131. Zinn, Charité-Annalen 1898. S. 236.

Wir bewegen uns hier auf dem unsichersten Gebiete der Syphilisforschung überhaupt. Die syphilitischen Erkrankungen der Lunge sind so wenig charakteristisch, die Ähnlichkeit speziell mit der chronischen Infektionsgeschwulst, welche ja ganz besonders die Lunge befällt, der Tuberkulose ist eine so ausserordentliche, dass absolut sichere Tatsachen über Lungensyphilis eigentlich überhaupt nicht bekannt sind. Wir müssen annehmen, dass es auch syphilitische Veränderungen der Lunge gibt, ja wahrscheinlich mannigfache und gar nicht so selten. Im Einzelfall aber sind die differentialdiagnostischen Unterscheidungsmerkmale nicht sicher genug um mit Bestimmtheit die Diagnose auf Syphilis stellen und nun daraus allgemeine Bilder ableiten zu können. Die klinischen Gründe aber, nach denen ein Bild der Lungensyphilis zurechtgezimmert worden ist und die in negativen Punkten wie dem Nichtauffinden von Tuberkel-Bazillen oder im Erfolg einer antisyphilitischen Kur und dergleichen ihre Hauptstütze finden, sind sicher nicht stichhaltig. Wegen dieser Unsicherheit der anatomischen Bilder gehe ich nicht des genaueren auf die Lunge ein und brauche dies um so weniger zu tun, als sich das Material bis 1882 bei Hiller (5) zusammengestellt und die Ar-

beiten von 1879 bis 1899 im Sammelreferat Flockemanns (32) sehr eingehend referiert finden. Ich habe zwar das Literaturverzeichnis dieses letzteren, in das diesem Abschnitt vorangesetzte der Vollständigkeit wegen aufgenommen, verweise aber wegen aller Details auf dies Sammelreferat. Die Arbeiten, welche seitdem (1899) erschienen, haben keine grossen Neuerungen gebracht. Die Meinungen, wie weit die Veränderungen auf Syphilis zu beziehen seien, sind sehr geteilt. Man findet alle Ansichten vertreten. Die pathologischen Anatomen sind im ganzen auf diesem Gebiet weit reservierter oder negativer als die Kliniker. Schon das 18. Jahrhundert brachte, wie das Literaturverzeichnis zeigt, zahlreiche Arbeiten über Lungensyphilis. Vieles hiervon gehört sicher der Tuberkulose an. Seit Entdeckung des Tuberkelbacillus ist man hier weit vorsichtiger geworden. Aber noch wird vieles zur Syphilis gerechnet, was ihr nicht zugehört. Ein negativer Bazillenbefund im Sputum wie in Schnitten von Lungenherden ist noch lange kein Beweis, dass nicht doch Syphilis vorliegen könne. Auch kombinieren sich Lues und Tuberkulose wohl häufig; aber selbst zugegeben, dass dies der Fall ist, im Einzelfall dürften wir dann wohl nie unterscheiden können, ob und wie viele syphilitische Prozesse mitwirken.

Fälle also wie die von Bade (3) und Potain (89), in denen trotz gefundener Tuberkelbazillen auch syphilitische Veränderungen angenommen werden, dürften durchaus unstichhaltig sein. Ebenso natürlich ein Fall Ziemssens (130), in dem dieser aus der Besserung einer Lungenaffektion (die sich als Karzinom erwies) durch Quecksilber schloss, dass sich das Karzinom auf dem Boden eines luetischen Prozesses entwickelt habe (!!).

Flockemann (32) schliesst seinen ausgiebig, mit Literaturauszügen versehenen Artikel mit folgenden zwei Leitsätzen:

„Ich wiederhole zum Schluss als das wesentlichste Ergebnis dieses Referats, dass das Vorhandensein einer „Lungensyphilis" bei den Erwachsenen wenigstens auch durch die neueren Arbeiten keineswegs bewiesen oder auch nur wahrscheinlicher gemacht ist."

„Wenn es einmal gelingt, den Erreger der Syphilis zu finden, so kann man in den Lungen, wie in den übrigen Organen erkennen, wie weit das Gebiet sich erstreckt. Bis jetzt aber ist das nicht möglich, da es keine spezifisch anatomische Charaktere gibt, aus denen man die sichere Diagnose auf Syphilis stellen kann."

Ist dies sehr negative Resultat wohl auch ein zu weitgehendes, so ist doch die Unsicherheit, die ganz besonders in der Lunge bezüglich der Diagnose „Syphilis", herrscht darin gut, wenn auch sehr scharf, zum Ausdruck gebracht. Der Hinweis auf Lues, der darin liegt, dass eben die Veränderungen bei einem Syphilitiker gefunden werden, hat in der Lunge noch weit weniger Beweiskraft, wie irgend wo anders, weil eben hier bei der enormen Verbreitung der Lungentuberkulose das Zusammen-

treffen naturgemäss ein häufiges ist. Gerade hier mag aber jetzt die Hoffnung berechtigt sein, nach genauerer Erforschung des Syphiliserregers den gefunden zu haben, jetzt doch wenigstens eine gewisse Zuversicht besteht, auch das Bild der Lungensyphilis abgrenzen zu können.

Betrachten wir die Lungenerkrankungen nun noch ganz kurz, welche als syphilitische in Frage kommen.

Hier kommen zunächst Erkrankungen in Betracht, welche nicht eigentlich das Lungen-Parenchym betreffen, sondern die in der Lunge gelegenen kleinen Bronchien. Neumann (77) widmet ihnen einen eigenen Abschnitt. Es herrschen hier ganz die gleichen Verhältnisse wie die bei der Trachea und den grossen Bronchien besprochenen. Es gibt hier zunächst akute Katarrhe, welche anatomisch nicht definierbar sind, weil sie nicht zur Beobachtung gelangen und sodann chronische Bronchitis, welche sich meist an syphilitische Veränderungen der Trachea und Hauptbronchien anschliesst und auch in kleineren Bronchien zu Perichondritis und Nekrose von Knorpelgewebe führen durch Übergreifen auf die Umgebung Peribronchitis und lobuläre Pneumonien erzeugen kann. Es kommt dabei zu Stenosen oder zu Bronchiektasien. Bourdieu (11) beschreibt einen Fall von gummöser Zerstörung der in der Lunge gelegenen Bronchien.

Im Lungengewebe selbst kommen zunächst wieder Gummata vor und sie können wir als die einzige mit grösserer Sicherheit auf Lues im Einzelfall zu beziehende syphilitische Erkrankung bezeichnen. Sie sind nun aber gerade in der Lunge selten, vielleicht nur weil sie hier rasch zerfallen und so nichts Charakteristisches mehr an sich haben und sodann, weil gerade in der Lunge die Unterscheidung des Gummiknotens von verkästen tuberkulösen Herden schwer fällt. Lancereaux (62a) konnte 1891 keinen absolut beweiskräftigen Fall von Lungengummiknoten in der Literatur finden. Das Lungengummi wird, wie viele Autoren betonen, selten an der Lungenspitze meist in der Nähe des Hilus und im Unterlappen gefunden. Es ist dies zur — wenn auch nicht durchgreifenden — Unterscheidung von tuberkulösen Herden günstig. Einige Autoren wie Grandidier (41), Sacharjin (102), Pancritius (81), Pavlinoff (82), Salterthwaite (105), v. Cube (22) bezeichnen die mittleren Lungenpartien, besonders rechts, als den Lieblingssitz des Gummis der Lunge.

Die Grösse und Zahl der Gummiknoten ist sehr verschieden, relativ häufig finden sie sich in beiden Lungen meist multipel, wie schon Kaposi (55) hervorhob. Virchow (123) drückte sich hier in der Lunge hinsichtlich des Gummiknotens sehr zurückhaltend aus, gab aber im allgemeinen das Vorkommen zu. Neumann (77) führt als

Autoren, welche solche beobachtet haben, z. B. an: Ricord (93), Lebert (66), Rosen (99), Howitz (53), Hecker (46), Wagner (126), Wilks (129), Förster (34), Köbner (58). Ich möchte noch z. B. die Fälle anführen von: Ricord (93), Hertz (50), Green, Henop (48), Hiller (51), Karnbach (56), Ruhemann (100), Councilman (21), Kaposi (55), Rolleston (96), Petersen (84), Virchow (123), Diehl (25), Nacke (76), Clayton (17), v. Hansemann (45), Kokawa (59) usw. betone aber, dass ein Teil der beschriebenen Gebilde wohl Gummen entsprochen haben mag, ein anderer Teil aber sicher nicht hierher, vielleicht z. B. ins Gebiet der Tuberkulose zu rechnen ist. Für einige Fälle weist Flockemann (32) ausführlich nach, dass nichts für Gummiknoten Beweisendes vorgelegen. Am glaubhaftesten sind wohl noch die Fälle, in denen gleichzeitig schwere Veränderungen an den Gefässen aufgedeckt wurden, doch sind auch diese hier, wo sie und die Gummata meist nur in Endstadien gefunden werden, naturgemäss keineswegs auch nur annähernd charakteristisch. Besonders Petersen (84), Councilman (21) und Kokawa (59) haben solche Gefässveränderungen in ihren Fällen beschrieben und darauf Gewicht gelegt. Wenn die Gummen in der Lunge zerfallen, der Käse in Bronchien durchbricht und expektoriert wird, so kommt es naturgemäss zu Kavernen die jetzt natürlich nichts mehr sie irgendwie von Tuberkulose Unterscheidendes an sich haben. Andererseits können Gummata auch ausheilen nach Resorption oder nach Ausstossung der käsigen Massen, so kommt es zu bindegewebiger Narbenbildung. Auch diese ist ja keineswegs charakteristisch. Mag sie bei der Syphiliss öfter vorkommen als bei der Tuberkulose, so ist doch auch bei letzterer die bindegewebige Umwandlung durchaus wohlbekannt.

In einem ganz vagen Gebiete sind wird, sobald wir die mehr zirkumskripten Gummiknoten der Lunge verlassen und zu diffusen Veränderungen, die auf Lues bezogen werden, übergehen. Hier kommen zunächst Bronchopneumonien in Betracht. Das Vorkommen solcher exsudativer syphilitischer Bronchopneumonien bezeichnet Orth (80) als sehr zweifelhaft und er macht darauf aufmerksam, dass gerade auf die Folgen der Begriff der „Phthisis e lue venerea" aufgebaut worden ist. Zu einem Schwinden von Lungengewebe mag es ja auch bei Gummen der Lunge wie bei fibrösen syphilitischen Prozessen derselben kommen, aber jene Bezeichnung ist besser aufzugeben, wie auch schon Hiller (51) diese Phthise bezweifelt hatte. Ferner Birch-Hirschfeld (9) erkennt syphilitische Bronchopneumonien nicht an.

Solche sind aber vielfach in der Literatur beschrieben, wenn auch mit differentialdiagnostisch völlig unzureichenden Kriterien; eine genauere Zusammenstellung auch hierüber ist ebenfalls bei Flockmann (32) zu finden. Ich erwähne als solche in der Litera-

tur niedergelegte Fälle nur diejenigen von Fournier (33), Parlinoff (82), Kopp, Hiller (51), Schirren (109) etc. Neumann (77) benennt diese Form „diffuse (lobuläre oder lobäre) syphilitische Infiltration“. Er hält diesen Zustand noch nicht für „vollständig klargestellt“, schreibt aber später: „Anatomisch und klinisch ist daher die syphilitische Lungenphthise vollständig begründet“. Er macht aber doch auf die Ähnlichkeit mit tuberkulösen Prozessen aufmerksam.

Bei Neumann (77) finden sich auch die Einteilungen der diffusen Lungensyphilis und dieser überhaupt, wie sie Lancereaux (62), Carlier (15), Belin (8), Mauriac (74), Orth (80) aufgestellt verzeichnet. Auch bei der syphilitischen Pneumonie wird Gewicht auf den Sitz in der Mitte der Lunge gelegt, doch betrachten Fournier und Schirren (109) ihre Fälle, die an der Spitze begonnen, auch als Syphilis.

Auch hier wird auf die Veränderungen der Gefässe Hauptgewicht gelegt, so von Wagner (126), Ramdohr (91), Brissand (13), Bade (3), Aufrecht (2) etc.

Als dritte Form wär nun die bindegewebige Veränderung zu besprechen, die chronische interstitielle Pneumonie Neumanns (77), skleröse Lungensyphilis Mauriacs (74), fibröse oder indurative Orths (80), hyperplastisch skleröse Carliers usw. Sie tritt in Form von Narben oder auch Knötchen (Pavlinoff) auf und hat ohne mit anderen charakteristischeren Veränderungen kombiniert zu sein, nichts was ihre Diagnose gestatten würde, wenigstens nach der Ansicht der meisten Autoren. Liegen doch die Verhältnisse hier in der Lunge noch ungünstiger als in anderen Organen, wo auch schon die einfach entzündlichen Vorgänge kaum etwas Spezifisches an sich haben. Solche Narben hängen oft mit der Pleura oder mit dem peribronchitischen Bindegewebe zusammen oder gehen von den Gefässen aus. Es ist klar, dass es zu Lungenschwund, Bronchiektasien, Zirkulationsbehinderung usw. kommt. Ich führe aus der Literatur folgende Fälle an, bei denen diese fibrösen Veränderungen allein oder doch eine gewisse Selbständigkeit beanspruchend beschrieben wurden: Goodhart (38), Greenfield, Lancereaux (62), Robinson (95), Mahomed (71), Ramdohr (91), Pavlinoff (82), Hiller (51), Sobolowski, Schech (106), Ruhemann (100), Rolleston und Délepine (97), Coucilman (21), Rolleston (96), Perry (83), Saalfeld (101), Borst (10), v. Hansemann (45) u. a. In manchen Fällen waren sonstige Veränderungen vorhanden, die eher für Syphilis charakteristisch waren und so auch die Narben in diesem Lichte erscheinen liessen. Gut begründet ist z. B. der Schechsche Fall, in dem die bindegewebigen Massen sich direkt an ein Trachealgummi anschlossen. Auch hier werden Sitz und Gefässveränderungen (z. B. von Saalfeld [101]) betont. Diese Schwielenbildung wird von vielen, so schon von Virchow (123), Orth (80), Birch-Hirschfeld (9) nur mit grosser Reserve der Syphilis zugerechnet.

Flockemann (32) zieht aus seiner Literaturzusammenstellung den Schluss: „dass die beschriebenen indurativen fibrösen Prozesse in den Lungen nichts für Syphilis Charakteristisches haben" und ferner, „dass die fraglichen Veränderungen andererseits sicher durch andere Krankheitsursachen bedingt sein können."

Als einen wesentlich anderen Standpunkt muss ich hier denjenigen v. Hansemanns (45) anführen. Er bezeichnet eine Lungennarbe als syphilitisch, wenn sie auf grösseren Strecken frei von käsigen Einschlüssen ist, strahlige Beschaffenheit hat und die Lunge einzieht (Virchows Pulmo lobatus) und vor allem, wenn sonstige syphilitische Veränderungen anderer Organe vorliegen und Tuberkulose auszuschliessen ist. Ausser zirkumskripten Gummen kommen hier diffuse Wucherungen in Frage, die sich besonders an die Lymphbahnen anschliessen und dann auch zu derben Bindegewebsmassen führen, die in Form vielfach kommunizierender Stränge verlaufen könnnen.

v. Hansemann (45) hat noch 1900 betont, dass er Mischinfektion von Syphilis und Tuberkulose in der Lunge häufiger gesehen habe.

Die komplizierten Bilder, welche durch Kombination aller dieser event. auf Lues berechnender Vorgänge entstehen können in Form von Knoten, Kavernen und Schwielen, sind schon erwähnt und liegen in dem vielfach gebrauchten Ausdruck der syphilitischen Phthise. Dass aber diese Formen kaum je von der tuberkulösen unterscheidbar sind und die meisten hier beschriebenen wohl in das Gebiet jener gehören, ist auch bereits erwähnt.

Hier sind noch zwei eigenartige Beschreibungen zu erwähnen, die von ihren Mitteilern auf Lues bezogen wurden und die daher meist (so von Orth [80]) hier angeführt werden. Eine braune Induration, die Virchow (123) beschrieb, und eine chronische Lymphangitis, wie sie Cornil (20) mitteilte. Weitere Beobachtungen in denselben Linien sind bei Syphilis nicht erfolgt.

Über die syphilitischen Veränderungen der Pleura ist wenig zu sagen. Eine exsudative Pleuritis wird beschrieben und vor allem von Raynaud für häufiger als angenommen gehalten. Als syphilitische ist sie naturgemäss niemals direkt charakterisiert. Gummen kommen an der Pleura ebenfalls vor. Sie sind hier z. B. von Sadowski (103) beschrieben. In beiden Fällen kann es wohl auch zu Verwachsungen der Pleurablätter auf Grund chronischer Entzündung kommen.

10. Verdauungsorgane.

Mund, Rachen.

Literatur.

1. Benda, C., Berliner klin. Wochenschr. 1899. S. 199.
2. Bernard, Lancet 1872. I. pag. 854.

3. Bierchen, Abhandlung von den wahren Kennz. der Krebsschäden wie auch der skrofulösen und venerischen Geschwülste. Aus dem Schwedischen. Göttingen 1875.
4. Billroth, Chir. Klinik. Wien 1879. S. 191.
5. Billroth-Nedopil, Arch. f. klin. Chir. Bd. 26.
6. Burton, Med. times and gaz. 1878. II. pag. 682.
7. Castel, Sem. méd. 1888.
8. Chase, Journ. ophth. ot. and lar. 1894.
9. Cheever, Boston med. and surg. Journ. 1878. pag. 649 und 1879. pag. 317.
10. Chugnet, Annales des malad. de l'oreille 1878. pag. 174.
11. Cook, Med. and surg. reports Phildia 1873.
12. Coulson, Lancet 1862. pag. 529.
13. Debove, Le psoriasis bucc. Paris 1873.
14. Desnos, Dict. de méd. et de chir. prat. VII. pag. 149.
15. Diday, C. r. de la Soc. de méd. de Lyon 1861/62. pag. 45.
16. Downes, Lancet 1881. II. pag. 871.
17. Ducrey, Riv. clin. e terap. 1886. pag. 592.
19. Fournier, Journ. de mal. cut. 1890.
19a. Derselbe, Journ. de mal. cut. et syph. II. pag. 99.
20. Goldschmidt, A., Berl. klin. Wochenschr. 1899. S. 944.
21. v. Hansemann, Berl. klin. Wochenschr. 1896. S. 236.
22. Heath, Brit. med. Journ. 1881. I. pag. 953.
23. Heller, Berl. dermat. Ver. 14. I. 1896.
23a. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1900. S. 188.
24. Heyfelder, Österr. Zeitschr. f. prakt. Heilk. 1857. S. 729.
25. Heymann, P., Berl. laryng. Gesellsch. 1893.
26. Hill, Syph. and local contag. disorders. London 1868.
27. Hirschfeld, Inaug.-Dissert. Berlin 1897.
28. Hitschcock, Internat. Zentralbl. f. Laryngol. 1887. S. 153.
29. Hobbs, Annales des mal. de l'or. et du larynx 1887. pag. 453.
30. Hoffmann, Dermat. Ver. in Berlin 3. VIII. 1891.
31. v. d. Höven, Arch. f. klin. Chir. 1861. S. 448.
32. Jutel-Renoy, Gaz. des hôpit. 1889. pag. 825.
33. Jurasz, Krankheiten der oberen Luftwege. 1895.
34. Kaposi, Die Syphilis der Schleimhaut der Mund-, Rachen-, Nasen- und Kehlkopfhöhle. Erlangen 1866.
34a. Derselbe, Syphilis S. 195.
35. Kaufmann, Lehrb. der spez. Path.
36. Key und Bruzelius, Hygiea 1875.
37. Krieg, Atlas der Kehlkopfkrankheiten 1892.
38. Kronenberg, Berl. laryng. Gesellsch. 16. II. 1893.
39. Labit, Revue de laryng. 1891.
40. Lagneau, Mém. de la soc. de méd. 1859.
41. Landrieux, Bull. de la Soc. anat. 1874; s. Arch. f. Dermat. 1875. S: 368.
42. Lang, Vorlesungen über Syph. S. 199.
43. Langenbeck, Arch. f. klin. Chir. Bd. 26. S. 274.
44. Langreuter, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1880. S. 322.
45. Ledermann, Berliner dermat. Ver. 2. III. 1892; s. Berl. klin. Wochenschr. 1892. S. 898.
46. Lesser, F., Berl. klin. Wochenschr. 1903. S. 1026.
47. Lewin, G., Berliner dermat. Ver. 3. III. 1891, 4. VII. 1892, 7. XII. 1892, 14. III. 1893, 4. VI. 1893, 15. XI. 1893, 6. XI. 1894, 17. VII. 1896.
48. Lewin und Heller, Virchows Archiv 1894. Bd. 138. S. 1.
49. Lublinski, Berl. klin. Wochenschr. 1893.

49a. Lublinski, Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 14 u. 15. (Berl. klin. Wochenschrift 1900. S. 40.)
50. Lunn, Treat. of path. Soc. 1890. pag. 31.
51. Mackenzie, Dis. of the throat and nose. Phil. 1880.
52. Maes, Jahrb. der Hamburger Staatskrankenanstalten 1889.
53. Mendel, Étude sur la laryng. syph. sec. Paris 1893.
54. Meyer, J., Med. rec. New York 1879. pag. 179.
55. Michael, s. Heymanns Handb. S. 630.
56. Mikulicz und Michelson, Atlas der Krankheiten der Mund- und Rachenhöhle. 1892.
57. Morelli, Riv. clin. e terap. 1884. pag. 57.
58. Moure, Journ. de méd. de Bordeaux 1885/86. pag. 416.
59. Moure et Raulin, Ebenda 1891.
60. Mracek, Nothnagels Spez. Path. u. Ther. Bd. XVI. S. 261.
61. Natier, Gomm. syph. des amygd. Paris 1881.
62. Nedopil, Arch. f. klin. Chir. Bd. 20. S. 324.
63. Neumann, J., Wiener klin. Wochenschr. 1891. Nr. 49.
64. Newcomb, Med. News 1892.
65. Nichoes, New York med. Journ. 1889. pag. 214.
66. Ozenne, Thèse de Paris 1884.
67. Pagello, Gaz. med. ital. lomb. 1875.
68. Paul, Arch. f. klin. Chir. 1866. S. 199.
69. Pellizzari, Giorn. ital. d. mal. ven. 1884. pag. 36.
70. Pini, Annales de dermat. 1898. Oct.
71. Pivandreu, De la syph. des amygd. Paris 1884.
72. Raulin, Amer. Journ. of med. sc. 1891. pag. 425.
73. Ricci, Arch. ital. di otol. 1897.
74. Richet, Revue méd. franç. et étrang. 1882. pag. 872.
75. Rosenberg, Berl. laryng. Gesellsch., 3. XI. 1893.
76. Royer, Annales de dermat. 1889. pag. 699.
77. Sandmann, Berl. laryng. Gesellsch., 10. II. 1893.
78. Schiffers, Journ. des mal. cut. 1893. pag. 628.
79. Schmiegelow, Jahresber. 1897.
80. Schrön, Inaug.-Dissert. Jena 1857.
81. Schwimmer, Arch. f. Dermat. 1877. S. 511.
82. Seifert, Münchn. med. Wochenschr. 1893.
82a. Derselbe, Archiv f. Derm. 1898. Bd. 44. S. 213.
83. Sigmund, Wiener med. Wochenschr. 1854.
83a. Derselbe, Ärztl. Ber. d. allg. Krankh. Wien 1863. S. 126.
84. Smith, Lancet 1880. pag. 604. Med.-chir. Presse 1880. S. 229.
85. Spillmann, Arch. f. Dermat. 1879. S. 635.
86. Szymanowsky, Prager Vierteljahrsschr. 1864.
87. Tanturri, Giorn. d. mal. ven. e d. pelle 1872. Bd. 4.
88. Tobold, Deutsche Klinik 1874. S. 206.
89. Ullmann, Bayer. ärztl. Intell.-Bl. 1858.
90. Verneuil, Practic. 1880.
91. Vidal, Union méd. 1883.
92. Winternitz, Prager med. Wochenschr. 1892.
93. Wirtinger, Wiener med. Wochenschr. 1862.
94. Wheeler, Med. press and circ. 1889. pag. 80.
95. Zeissl, Österr. Zeitschr. f. prakt. Heilk. 1870.

Wir beginnen hier mit dem Mund und Rachenraume. Die syphilitischen Veränderungen hier sind überaus häufig — nach der

äusseren Haut die häufigsten — und vielfacher Art. Allein einmal sind sie der direkten Anschauung zugänglich und kommen so mehr zur Beobachtung des Klinikers als des Anatomen und sodann stimmen sie im ganzen mit den entsprechenden Veränderungen der Haut überein, so dass wir nur das dort Gesagte wiederholen könnten. Wir brauchen daher einen Teil der hier vorkommenden syphilitischen Veränderungen nur kurz aufzuzählen.

Allerdings treten die Erscheinungen hier etwas anders auf als am äusseren Integument, es hängt dies zunächst mit dem Unterschied im Bau der Schleimhaut zusammen, wie für diese schon im allgemeinen angegeben und sodann mit den besonderen Verhältnissen der Mundhöhle, mit deren ständiger Feuchtigkeit, mit der Wirkung des Speichels, mit den Reizungen beim Essen und Sprechen, mit äusseren Einwirkungen, die hier statt haben können, wie Rauchen u. dergl. mehr. Allein all dies betrifft mehr die Erscheinung und Heilung usw. der Syphilisformen, im anatomischen Grundbau herrscht Übereinstimmung hier und an der Haut. Wie dort, so treten auch hier ein Reihe von Syphiliden — entzündliche Zustände, die aber lange nicht so wechselreich sind wie an der Haut — im Frühstadium auf, die gummösen Prozesse im tertiären. Im ersteren handelt es sich meist um Veränderungen der Schleimhaut selbst, im letzteren und solche des submukösen und der darunter gelegenen Gewebe.

Wir unterscheiden, wie aus dem Gesagten schon hervorgeht, also auch hier 1. allgemein entzündliche und 2. spezifisch gummöse Veränderungen.

Zu allererst wären auch hier, wie bei der Nasenhöhle, extragenitale Primäraffekte zu nennen, denen der Haut im Bau entsprechend, welche besonders an Lippen, Zunge aber auch Tonsillen ihren Sitz haben können.

Zu den entzündlichen Formen gehört zunächst das Erythem, die diffuse oder umschriebene Rötung, ein akuter Katarrh, welchen man auch als Angina syphilitica catarrhalis acuta (Neumann) bezeichnen kann. Sein Lieblingssitz ist an der Uvula, den Gaumenbögen, den Tonsillen. Kaposi (34) unterscheidet die leichtere Form als erythematöse von einer schwereren der parenchymatösen. Erstere besteht nur aus Gefässveränderungen, bei letzterer kommen Zellinfiltrationen dazu, besonders auch am lymphatischen Apparat, so an den Tonsillen. Hierbei können schon kleine Erosionen oder Geschwüre auftreten. Aus dem akuten Katarrh wird ein chronischer, der auch weiter in die Tiefe dringt.

Den Papeln der Haut entsprechend kommen ebensolche auch hier vor als nässende Papeln, Plaques muqueuses, Kondylome bezeichnet, welche

auch schon im Frühstadium der Syphilis auftreten. Es handelt sich hierbei um entzündliche Veränderungen in der Tiefe und darüber auftretende Epithelwucherung. Letzteres wird infolge der Durchnässung und sonstiger Einflüsse hier abgehoben, worin der Name seine Berechtigung findet. Die epithelialen Massen werden nekrotisch abgestossen, die Papel kann dann durch Bildung neuen Epithels heilen, meist aber kommt es infolge der fortgesetzten Reize zu Ulcera, welche auch mit Vorliebe an den Tonsillen sitzen.

Zu erwähnen ist noch die Angina oder Pharyngitis granulosa, bei der um die Ausführungsgänge kleiner Schleimdrüsen das lymphatische Gewebe wuchert und so kleine Knötchen bildet, welche durch Epithelverlust in Ulcera übergehen können.

Wichtig ist ferner die als Pachydermia syphilitica, Keratosis, Leukoplakie (Schwimmer [81]) von Neumann als Psoriasis mucosae oris bezeichnete Affektion. Sie betrifft die Schleimhaut der Wangen, Zunge und Lippen (sehr selten nach Neumann auch den harten Gaumen) und stellt mit tiefen Rissen durchsetzte weiss erscheinende epitheliale Verdickungen dar. Sie entspricht der Virchowschen Pachydermia laryngis in manchen Punkten und kommt nach Schwimmer (81) und anderen (im Gegensatz zur Meinung Kaposis (34)) auch bei nicht Luetikern infolge irgendwelcher anderer chronischer Reize hier wie anderwärts vor. Das Epithel weist Wucherung und Verhornung ja Hornkugeln auf, das Corium zeigt Rundzelleninfiltration und entzündliche Wucherung, nach Schwimmer ist dies auch im submukösen Gewebe besonders an den Lymphfolikeln der Fall. Kurzum die anatomischen Verhältnisse gleichen ganz denen der Pachydermie überhaupt und haben gar nichts für Lues Charakteristisches an sich. Kankroide entwickeln sich aus diesen pachydermatischen Stellen mit einer gewissen Vorliebe.

Erwähnen muss ich noch die an der Zunge beobachtete von Sigmund (83) „Psoriasis linguae“ genannte Affektion, bei der eine Art papulöser Veränderung der oberen Fläche der Zunge (zumeist wenigstens) in Gestalt hellroter glatter Flecke auftritt.

Wir gehen nun über zu den gummösen Prozessen der in Frage stehenden Gebiete, welchen eine grosse Bedeutung zukommt. Die Gummen können überall in Mund und Rachenhöhle sitzen, zumeist aber nach Neumann am Gaumensegel, Zunge, Wange, Lippen, Zahnfleisch, Mandeln, Gaumenbögen, im Cavum pharyngo-nasale, in der Rachentonsille. Ihre Gefahr ist um so grösser, als sie sich in tieferen Lagen entwickeln meist in solchen der Schleimhaut, bzw. im submukösen Gewebe, öfters aber auch in Knochen, Muskeln, von wo aus die Prozesse, dann auch die Schleimhaut ereilen.

An den Lippen kommen einmal umschriebene Gummiknoten, meist multipel, sodann vor allem mehr diffuse gummöse Infiltrationen vor. Sie gehen mit Vorliebe von der Umschlagstelle der Haut in die Schleimhaut aus. Es kommt zu Ulzerationen, welche vernarben können. Nach Neumann ist das Gummi der Lippen im allgemeinen selten; es sitzt öfters an der Unter- als an der Oberlippe.

Lang bezeichnet ebenfalls Mundwinkel, Lippen und Wangenschleimhaut als nicht häufigen Sitz der Gummata. Doch können die Ulzerationen sehr hochgradige sein, wie in einem von Lang (42) abgebildeten Fall, in dem es auch, was öfter eintritt, durch Arrosion der Arteria coronaria zu starker Hämorrhagie gekommen war. Die Vernarbungen gehen meist ziemlich glatt vor sich.

Recht häufig sind Gummata der Zunge nach Neumanns Angabe der häufigste Sitz in der Mundhöhle. Auch hier sind diffuse gummöse Infiltrationen und zircumskripte Gummata zu unterscheiden, letztere sind weit häufiger, sie haben sehr verschiedene Grösse und sitzen fast stets an der Oberfläche und dem Rand der Zunge. Hirschfeld (27) beschreibt ein solches an der Unterfläche. Orth unterscheidet solche Gummata, welche sich submukös und solche, welche sich intermuskulär in der Zunge entwickeln. Ähnliches deutet auch Kaposi (34) an.

Nach Pini (70) nehmen die zirkumskripten Gummata ihren Ausgangspunkt vom submukösen Bindegewebe, die diffuse Glossitis vom Muskelparenchym, die letztere enthält im Gegensatz zu ersteren Riesenzellen. Auch diese Gummata ulzerieren bald und es bilden sich Narben. Dasselbe kann bei der diffusen gummösen Veränderung der Fall sein — der Glossitis gummosa diffusa — doch kann hierbei, worauf auch Neumann hinweist, infolge Schrumpfung des Bindegewebes in späterer Stadien eine Lappung — Cirrhose — der Zunge, wobei die Zunge sehr hart wird eintreten. Auch Pini betont die so entstehende Zungendeformitäten die „langue lobée und rhagadiforme". Kaufmann (35) weist auch darauf hin, dass die Zunge durch zahlreiche Durchbrüche der zerfallenden gummösen Wucherung an der Oberfläche ganz durchlöchert erscheinen kann. In den Narben können sich Kankroide entwickeln, wie solche zuerst von Langenbeck (43) und Hutchinson später von einer Reihe anderer Beobachter, deren Neumann einige aufzählt, beschrieben wurden.

Speziell Gummata der Zungenbasis, die für die später zu besprechende glatte Zungengrundatrophie von Wichtigkeit sind, sind mitgeteilt von Hitchcock (28) (4 Fälle), Hoffmann (30), Jurasz (33) (3 Fälle), Michael (55), Kronenberg (38), Schmiegelow (79) u. a. Syphilitische Schwielen, die hier viel seltener sind, beschrieben u. a.

Winternitz (92), Mikulicz und Michelson (56). Hypertrophisch sollen die Balgdrüsen bei Lues in den Fällen von Mosberg, Boulangier, Michael (55), Rhemer, Krieg (37), Gerber, Lewin (47), Seifert (82) gewesen sein.

Sehr wichtig sind die recht häufigen Gummata des harten und weichen Gaumens, welche häufig miteinander oder mit anderen Gummen derselben Gegenden oft aber auch isoliert auftreten, häufig in Gestalt mehrerer Knoten. Diejenigen des harten Gaumens entstehen im submukösen Gewebe und greifen durch Periostitis und Knochennekrose in die Tiefe oder sie liegen primär im Knochen und dringen von hier in die Weichteile ein. Es kommt in beiden Fällen zu ausgedehnten Zerstörungen, zum Ausstossen nekrotischen Knochens und somit zu Kommunikationen von Mund- und Nasenhöhle. Pilzförmige Infiltrate an den Zahnfächern bezeichnet Lang (42) als eine „Epulis syphilitica."

Noch deletärer sind die besonders schnell ulzerierenden zu besonders grossen Zerstörungen und Deformitäten neigenden Gummata des weichen Gaumens. Auch hier finden sich teils einzelne Knoten, teils diffuse Infiltrationen. Letztere sind häufiger und führen eben zu besonders ausgedehnten Destruktionen. Oft kommen beide Formen nebeneinander vor. Es kommt zu ungeheuren Zerstörungen, wobei Mund, Rachen und Nasenhöhle zu einer einzigen grossen zerfressenen Höhle sich umgestalten können. Sind die Gaumenbögen mehr oder weniger zerstört und auch die Muskeln (Musculi palatoglossius und palatopharyngeus, Pterygomyeloglossus und Buccopharyngeus constrictor pharyngis medius) infolge syphilitischer Myositis funktionsunfähig, so kommt es dadurch, wie Neumann gezeigt hat zu Verwachsungen mit der hinteren Rachenwand. So verwächst ein Teil des zerstörten Segels oder der Uvula, im Falle Nichols (65) war Zunge und weicher Gaumen mit der hinteren Rachenwand verwachsen; Paul (68), Moure (58), Wirtinger (93), Lublinski (49) u. a. haben hochgradige derartige Verlötungen beschrieben. Es kann das Cavum pharyngo-nasale vollständig vom pharyngo-laryngeum geschieden werden. Neumann beobachtete auch z. B. Lostrennung der Uvula vom Gaumensegel und Verwachsung derselben mit der hinteren Wand des Pharynx.'

Die zirkumskripten gummösen Knoten des weichen Gaumens entwickeln sich meist in dessen weicher Muskulatur, ulzerieren, perforieren in die Mundhöhle, bewirken Verbindungen der Nasen- und Mundhöhle, führen aber nicht zu solchen Verheerungen, wie die eben erwähnten, mehr diffusen gummösen Infiltrationen. Auch in den Tonsillen entwickeln sich gummöse Prozesse, wie sie z. B. Pivandreu (71), Juhel-Renoy (32), Roger (76), Natier (61), Ledermann (45) (zitiert nach

Neumann) hier beschrieben und auch Lang (42) und Neumann für ziemlich häufig halten. Die sich hier anschliessenden Ulzerationen bieten besondere Gefahren durch die Nähe grosser Gefässe, wie der Pharyngea ascendens (Fall Bernards [2]) und der Arteria vertebralis (Mackenzie [51]), und vor allem der Carotis interna, aus der es in den Fällen von Landrieux (41) und Raulin (72) zu tötlicher Blutung kam. Nach gummösen Prozessen am Isthmus faucium kann es bei der Schrumpfung des an die Stelle getretenen Bindegewebes zu furchtbaren Deformitäten und enormen Stenosen des Isthmus kommen.

Der Pharynx wird vom syphilitischen Prozess meist von der Nasenhöhle, dem Isthmus etc. aus befallen. Die Rachentonsille erkrankt auch primär, der ganze Nasenrachenraum kann einbezogen sein. Es kommt hier erst recht zu furchtbaren Zerstörungen. Mund-, Nasenhöhle, Pharynx können einen grossen gemeinsamen Hohlraum bilden. Auf die Entwickelung des syphilitischen Prozesses im Pharynx von Follikeln aus, hat schon Virchow hingewiesen, ebenso wie auf die Schwierigkeit der Unterscheidung kleiner Gummiknoten und dieser Follikularhyperplasien. Durch Zerstörung der hinteren Rachenwand kann die Wirbelsäule oder, was Lang (42) mit Recht als noch gefährlicher bezeichnet, der Schädelgrund blossgelegt werden. Denn auch die Knochen können jetzt in den Prozess einbezogen, kariös werden, wie in dem Falle von Hobbs (29) in dem das Rückenmark nach Zerstörung der Wirbel freilag, und im Falle Hills (26), wo ein Stück Knochen vom Schädelgrund nekrotisiert war.

Sehr häufig finden sich infolge des immer fortschreitenden Prozesses die verschiedensten Stadien, also Narben und frische gummöse Infiltrationen nebeneinander und an verschiedenen Orten der betreffenden Höhlen. Der Höhepunkt der Deformität kann erreicht werden, wenn fast nur noch Narbengewebe im Pharynx vorhanden ist, die Zungenbasis gegen die hintere Rachenwand herabgezogen wird und nun von ihr aus gegen die hintere Pharynxwand hinziehende Narben diaphragmaartig gegen die Lichtung des Rachens vortreten, so dass die Kommunikation mit Speiseröhre und Kehlkopf auf eine für Kleinfingerspitze durchgängige oder noch kleinere Öffnung reduziert ist (Neumann). Auch Lang (42) erwähnt diese Membranen, die zwischen Mund- und Rachenhöhle ausgespannt sind oder den oberen Pharynxraum vom unteren und dem Kehlkopfeingang abtrennen. Diese Strikturen ziehen sich immer mehr zusammen. Die Öffnung war in dem von Langreuter (44) beschriebenen Fall zum Schluss nur stecknadelkopfgross. Diese Pharyxnstrikturen finden sich bei Schech, Langreuter (44), Lublinski (49) zusammengestellt; Lang (42) erwähnt, dass bis 1884 22 solche Fälle veröffentlicht waren, Neumann führt

ausser den Genannten noch die Publikationen von Tobold (88), Key und Bruzelius (36), Cheever (9), Billroth (4), J. Meyer (54), Smith (84), Mackenzie (51), Ducrey (17), Sokolowski an.

Die Gefahren dieser Strikturen für Atmung und Nahrungsaufnahme liegen auf der Hand. In manchen Fällen musste zur Tracheotomie geschritten werden. Von der seitlichen Rachenwand aus sind auch die Tuben in Gefahr; es kann zu Verschliessungen des Ostium pharyngeum derselben und zu Taubheit kommen.

Orth macht darauf aufmerksam, dass die „gestrickten" Narben für die pathologische Anatomie gerade um so wichtiger sind, als sie allein häufiger bei den Sektionen gefunden werden.

Zum Schlusse soll noch eine nicht gefährliche, aber diagnostisch als wichtig angesehene Veränderung besprochen werden, die sogenannte Atrophia laevis radicis linguae. Nachdem Virchow dieselbe zuerst erkannt hatte, sind es Lewin und Heller (47, 48) gewesen, welche 1894 dieselbe histologisch genauer studierten und klinisch auf ihre Bedeutung hinwiesen.

Sie fanden unter 6583 Leichen in 3 % der Fälle Syphilis; unter diesen lag in 75 % akquirierte Lues vor und von diesen fand sich die glatte Zungengrundatrophie in 45 % der Fälle. Sie soll ein Spätsymptom der Lues sein. 17 mal wurde histologisch untersucht.

Die glatte Zungengrundatrophie wird auf gummöse Prozesse, die mit Narben geheilt sind und besonders auf interstitielle mit Gefässobliteration verlaufende Vorgänge bezogen. Es handelt sich dabei um eine Atrophie der Balgdrüsen, auch das Epithel nimmt an Dicke ab, die Papillen können ganz schwinden, die übriggebliebenen Balgdrüsen übrigens hyperplastisch werden. Sandmann (77) fand diese Zungengrundatrophie nicht so häufig (klinisch) bei Lues, Michael (55) fand sie bei alten Leuten ohne Sypilis, Mracek (60) macht ihrer Bedeutung auch Einschränkungen, Seifert (82) spricht sich entschieden gegen die Atrophia laevis radicis linguae als sicheres Zeichen der erworbenen Lues aus. Lublinski (49) fand zwar die Atrophie auch bei Lues und erklärt sie, ebenso wie Lewin und Heller, aber er hält sie nicht für pathognomostisch für Syphilis, sie findet sich auch bei alten Leuten, bei Tuberkulose, Anämie und Chlorose. Ebenso haben E. Fränkel (18) und Goldschmidt (20) die Bedeutung dieses Symptoms abgelehnt und Kaufmann (35) bemerkt auch, dass die glatte Zungengrundatrophie allein sicher nicht für die Diagnose „tertiäre Lues" zu verwerten ist.

Ich achte seit Jahren bei jeder fraglichen Lues genau auf den Zungengrund; einerseits habe ich nun allerdings in einer Reihe von Fällen glatten Zungengrund und Lebersyphilis zusammen gefunden, so dass die Atrophia laevis die Diagnose sichern half, andererseits aber fand ich letztere auch in mehreren Fällen ohne jeden Verdacht auf

Syphilis, so dass ich mich zwar Kaufmann durchaus anschliessen möchte, die Zungengrundatrophie aber anatomisch in einer Reihe von Fällen diagnostisch, wenn andere Zeichen von fraglicher Lues da sind, nicht für belanglos halte.

v. Hansemann (21) beschrieb Fortsetzung der Narbenbildung am Zungengrund auf das Frenulum und die Epiglottis. Es entsteht eine Anteflexio der letzteren. Die obere Partie der Epiglottis biegt sich um und verwächst so. Unter 55 Fällen, von welchen 13 wegen zu starker Ulzerationen der Epiglottis nicht in Betracht kamen, fand v. Hansemann die Anteflexio 25 mal. Nicht immer ist diese Veränderung mit der Atrophia laevis radicis linguae kombiniert. Sie ist nicht eindeutig für Lues — sie fand sich 5 mal ohne solche — aber diagnostisch für diese nicht unwichtig. Auch Benda (1) erwähnt in einem Falle Ähnliches. Kaufmann (35) meint, es sei fraglich, ob diese Anteflexio häufig sei. Er selbst beobachtete bei einer glatten Zungenatrophie auch eine Retroflexio der Epiglottis.

Ösophagus, Magen, Darm.

Literatur.

1. Aderholdt, Inaug.-Dissert. Berlin 1896.
2. Andral, Clin. méd. Tom. 4. pag. 122.
3. Areus, Inaug.-Dissert. München 1887.
4. Aristoff, Zeitschr. f. Heilk. 1898. S. 395.
5. Aufrecht, Berl. klin. Wochenschr. 1869.
5a. Derselbe, Zeitschr. f. prakt. Med. 1874.
6. Bandler, Arch. f. Dermat. 1899. Bd. 48 und Bd. 48.
7. v. Baerensprung, Charité-Annalen 1855. S. 56.
8. Bartinneus, Rev. di ciencias med. 1878. pag. 348.
9. v. Baumgarten, P., Virchows Archiv 1884. Bd. 97. Heft 1.
10. Beer, Tübingen 1867.
11. Bérard, Gaz. méd. de Paris 1839. pag. 129.
12. Birch-Hirschfeld, Lehrbuch d. pathol. Anat. 1885. II. S. 531 u. S. 589.
13. Bister, Prager med. Wochenschr. 1893. S. 581.
14. Björnström, Upsala Läkare fören. Förhandl. 1875. pag. 72; s. Arch. f. Dermat. 1876. Bd. 8. S. 641 und Schmidts Jahrb. Bd. 149. S. 145.
15. Blackmore, Lancet 1885. II. S. 615.
16. Botallus, Leon, Luis ven. cur. rat. cap. 23. Aphr. Luisin. T. II. pag. 891.
17. Bovero, Gaz. hebdom. 1859.
18. Bryant, Lancet 1877. II. pag. 9.
19. Buday, Virchows Archiv 1895. Bd. 141. S. 514.
19a. Derselbe, Bull. soc. anat. de Paris 1859. pag. 100.
20. Bumstead, New York acad. of med. 1864.
21. Cahen, Kölner Ärzte-Ver. 1904; s. Münchn. med. Wochenschr. 1904. S. 1323.
22. Capozzi, Morgagni 1867. pag. 89; s. Schmidts Jahrb. Bd. 135. pag. 41.
23. Chalmeteus, Anton, De morb. gall. cap. X. Aphr. Luisin. T. II. pag. 857.
24. Chiari, Prager med. Wochenschr. 1885.

24a. Chiari, Internat. Beiträge zur wissenschaftl. Medizin. Virchow-Festschr. 1891. Bd. II.
25. Clayton, St., Thomas' Hosp. rpts. 1871.
26. Coote, Med. times and gaz. 1855.
27. Cornil et Ranvier, Manuel d'hist. path. 1884. pag. 296.
28. Cornil, Leç. sur la Syph. 1879. pag. 406; L'Union 1878.
29. Della Croce, Chir. univ. Lib. V. tratt XII. Cap. III.
30. Cullerier, Malad. vénér. 1866. pag. 464.
31. Curling, Diseases of the rectum. Deutsch. Erlangen. 1853.
32. Delbet et Mauchet, Arch. génér. de Med. 1893. Nov.-Dic.
33. Desprès, Arch. gèn. 1868. pag. 25.
34. Dieulafoy, Wiener med. Bl. 1898. Nr. 28.
34a. Derselbe, La sem. Médic. 1898.
35. Dujardin-Beaumetz, Gaz. des hôpit. 1866. pag. 61.
36. Duplay, Gaz. des hôpit. 1879.
37. Ehrmann, S., Allg. Wiener med. Ztg. 1885.
38. v. Esmarch, Handbuch der allgem. und spez. Chir. von Pitha-Billroth 1865. III. 2. S. 85.
39. Fauvel, Bull. soc. anat. 1858. pag. 224.
40. Ferrari, Lo sperim. 1876. Bd. 38. pag. 424.
40a. Derselbe, Ann. de Dermat. 1881. pag. 621.
41. Fischer, Inaug.-Dissert. Kiel 1895.
42. Flexner, Amer. Journ. of the med. science. 1898. Okt.
43. Follin, Thèse de conc. 1859. Traité. Paris 1851.
44. Förster, Würzburger med. Zeitschr. 1863.
45. Forstmann, Zieglers Beitrag. Bd. 27. S. 359.
46. Fränkel, E., Virchows Arch. 1899. Bd. 155. S. 507 u. Münchn. med. Wochenschrift 1901. S. 1262.
46a. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1899.
47. Fournier, Gaz. hebd. de méd. et de Chir. 1871; Gaz. des hôpit. 1871.
47a. Derselbe, Lés. tet. de l'anus et du rectum. 1875.
47b. Derselbe, Accad. de méd. 1898.
47c. Derselbe, Bull. de l'Acad. de méd. 1902.
47d. Derselbe, Acad. de méd. 2. X. 1903.
48. Gaillard, Arch. génér. de méd. 1886. pag. 66.
49. Gaucher, Ann. de Dermat. 1904. pag. 332.
50. Gold, Archiv f. Dermat. 1880. S. 469.
51. Gosselin, Arch. génér. 1854. pag. 666.
52. Gouzot, Thèse Bordeaux. 1886.
53. Gross, Philad. méd. and surg. reporter. 1881. pag. 429.
53a. Derselbe, Münchn. med. Wochenschr. 1903. Nr. 4.
54. Gutmann, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 50. Heft 5 u. 6.
55. Hahn, F., Deutsche med. Wochenschr. 1892. S. 69.
56. Haller, Opusc. path. etc. 1768. pag. 78.
57. Hamonic, Thèse de Paris 1885.
58. Hartmann, Zit. bei Rieder.
59. Hartmann et Toupet, Mercredi méd. 1895. pag. 5.
60. Havas, Dermat.-Ges. 23. X. 1903.
61. Hayem, La Syphilis 1905. Bd. III. Heft 4.
62. Hayem et Tissier, Revue de méd. 1889. pag. 231.
63. Hedenius, Upsala läkareför. Verh. X. 7. 1875. pag. 485.
64. Heinicke, Inaug.-Dissert. Berlin 1882.
65. Hermann, Thèse de Paris 1890.
66. Hiller, Monath. 1882. S. 97.

67. Hodenpyl, New York méd. recorder 1896. pag. 346.
68. Homén, Zentrbl. f. allg. Path. 1893. IV. 3.
69. Huët, Behrends Syphilod. 1860. Nr. 12. Bd. II. pag. 1.
70. Hunter, Works. II. pag. 423.
71. Israel, J., Verhandl. d. Deutschen Ges. f. Chir. 1883. S. 61.
71a. Derselbe, Charité-Annalen. 1884. S. 707.
72. Johnson, Behrends Syphilid. 1839. pag. 388.
73. Johnson und Wallis, Hygiea 1893.
74. Kelsey, New York. med. Journ. 1894. Nr. 23.
75. Klebs, Path. Anat. 1869. I. S. 262.
76. Kleinschmidt, Inaug.-Dissert. Göttingen 1895.
77. Klob, Wiener med. Wochenschr. 1875. S. 210.
78. König, Berliner klin. Wochenschr. 1902. S. 417.
78a. Derselbe, Wagners Arch. Jahrg. 3. S. 370.
79. Krupetzkoi, Wratsch 1895. Nr. 31.
80. Krupetzkoi, Medizina 1895. Nr. 25/26.
80a. Derselbe, Wiener med. Bl. 1895. S. 648.
81. Küster, Verhandl. d. Deutschen Ges. f. Chir. 1883. S. 61.
82. Kundrat und Mrazek, Wiener med. Wochenschr. 1883. S. 133.
83. Lancereaux, Traité de la Syph. 1874. pag. 248.
84. Lang, T., Wiener med. Presse 1885.
85. Langston, Parker Dublin quaterly Journ. 1860.
86. Laurenzi, Arch. di Med. chir. ed igiene 1871. pag. 222; s. Neumann Syph. pag. 415.
87. Lecorché, Gaz. méd. de Paris 1856.
88. Leudet, Eingew.-Syph. 1861.
89. Lieutand, Hist. anat. med. etc. Paris 1767.
90. Ljunggrén, Archiv f. Dermat. 1870. S. 551.
91. Loeb, Zentralbl. f. inn. Med. 1903. S. 87.
92. Lublinski, Berliner klin. Wochenschr. 1883. S. 361, 499, 515.
93. Mackenzie, Lancet 1874. pag. 754.
94. Marc, Aurelio Severino, De paed. mil. 1652.
95. Mason, Amer. Journ. of med. science 1873. pag. 22.
96. Maury, Amer. Journ. of med. science 1870.
97. May, Inaug.-Dissert. München 1900.
98. Meschede, Virchows Archiv 1866. Bd. 37. S. 565.
99. Mollière, Tr. des mal. du rect. et de l'anus. Paris 1877.
100. Monnot, Thèse de Paris 1882.
101. Mracek, Vierteljahrschr. f. Dermat. 1883. Heft 2. S. 209.
102. Müller, E., Auftreten der konst. Syphilis im Darmkanal. Erlangen 1858.
103. Muron, Gaz. méd. 1873.
104. Nélaton, Syphilis-Affektionen des Rektums. 1859.
105. Neumann, Festschr. f. Lewin. Berlin 1895. Karger.
105a. Derselbe, Archiv f. Dermat. 1888.
105b. Derselbe, Syphilis. S. 393.
106. Nickel, Virchows Archiv 1892. Bd. 127. S. 280.
107. Normann, Path. soc. London 1884. Brit. med. Journ. 1884. pag. 668.
108. Ostreich, Deutsche med. Wochenschr. 4. III. 1897.
109. Östreich, Archiv f. Dermat. 1898. S. 312.
110. Paget, Paris méd. Journ. 1870. pag. 156.
110a. Derselbe, Med. times and Gaz. 1865.
111. Paletta, Esercit. pathol. 1820.
112. Paré, Oeuvres d'Ambr. Paré. Lyon 1664. pag. 444.
113. Perret, Thèse de Paris 1855.

114. Pick, L., Berliner klin. Wochenschr. 1898. S. 1068.
115. Pillon, Gaz. des hôpit. 1857.
116. Poelchen, Virchows Archiv 1892. Bd. 127. pag. 182.
117. Ponfick, Breslauer ärztl. Zeitschr. 1884.
118. Potain, Gaz. méd. de Paris. 1888.
119. Preis, Medicyna 1898. Nr. 43.
120. Pritzl, Zit. bei v. Zeissl.
121. Puche s. Lancereaux. pag. 255.
122. Quénu, Zit. bei Rieder.
123. Rembold, Inaug.-Dissert. Strassburg 1889.
124. Riedel, Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1897. S. 483.
125. Rieder, Jahrb. d. Hamb. Staatskrankenanstalten 1889.
125a. Derselbe, Jahrb. d. Hamburger Staatskrankenanstalten 1891/92 u. 1894. Bd. III. S. 467.
126. Riegel, Nothnagels spez. Path. u. Ther. 1897. XVI. II. S. 640.
127. Robert, Nouv. traité des mal. vénér. Marseille 1861.
128. Rondeletinus, Guill. de morb. gall. lib. unus etc. 1575. Aphr. Luisin. T. II. pag. 948.
129. Rosanow, Medizinskoje Obosrenje 1890.
129a. Derselbe, Sem. méd. 1890.
130. Rosenfeld, F., Berliner klin. Wochenschr. 1902. S. 307.
131. Roth, Virchows Archiv 1868. Bd. 43. S. 296.
132. Rutherfurd, Glasgow med. Journ. 1893. pag. 229.
133. Ruysch, Nova med. chir. anat. 1817—1823.
134. Sauré, Thèse 1868.
135. Schlagenhaufer, Arch. f. Dermat. 1902. Bd. 59. S. 377.
136. Scheib, Prager med. Wochenschr. 1900. Nr. 45, 46.
137. Schuchardt, Virchows Archiv 1898. Bd. 154. S. 46.
137a. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1894. S. 937.
137b. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1889. S. 1074.
138. Simon, Archiv f. Syph. 1872. S. 533.
139. Sorrentino, Rif. med. 1890. Nr. 147.
140. Stanziale, Giorn. internaz. delle sc. med. Anno 15. 1894.
141. Staub, Monatsh. f. prakt. Derm. 1896.
142. Stolper, Bibl. med. 1896. C. Heft 6.
143. Trajanus, Petronius, De morbo gall. lib. sept. Aphr. Luisin. T. II. pag. 1298.
144. Tréhart et Deten, Dict. encycl. des sc. méd. 3. Sér. Vol. II.
145. Trinkler, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. X. Heft V.
146. Turner, Dissert. on the ven. dis. 1732. T. I. pag. 309.
147. Turnier, Journ. des sages femmes 1891. pag. 281.
148. Ullmann, C., Amtl. Ber. d. K. K. allg. Krankenhauses Wien 1890. S. 117.
149. Velhagen, Inaug.-Dissert. Greifswald 1889.
150. Verchère, La méd. mod. 1897. Nr. 19.
151. Verebély, Orvosi-Hetilap 1901. Nr. 17.
152. Victorius, Benev., De morb. gall. lib. cap. X. T. I. pag. 647.
153. Vidat, Dict. encycl. de méd. 3. Sér. V. II. pag. 687.
154. Virchow, Verhandl. der Ges. f. Geburtsh. in Berlin 1861.
155. Wagner, Arch. f. Heilk. 1863.
156. Warfwinge und Blix, Hygiea 1877; s. Arch. f. Dermat. 1879. Bd. 11. S. 452 und Schmidts Jahrb. 1879. Bd. 181. S. 141.
157. Weichselbaum, Bericht des Rudolfspitals 1883. S. 383.
157a. Derselbe, Wiener med. Wochenschr. 1873.
158. Weinlechner, Wiener med. Wochenschr. 1880. S. 58.
159. West, Dublin quaterl. Journ. 1860.

159a. West, Lancet 1872. pag. 291.
160. Whithead, Amer. Journ. of méd. sc. 1871.
161. Wilks, Edinb. med. Journ. 1862; Guys hosp. rept. 1863. pag. 1.
162. Wyatt, Johnston, New York med. Journ. 1891.
163. Zappulla, Ann. univ. 1870. pag. 157; s. Schmidts Jahrb. Bd. 148. S. 167.
164. v. Zeissl, Arch. f. Dermat. 1875.
164a. Derselbe, Wiener med. Presse 1893. Nr. 3.
165. Zwicke, Charité-Annalen 1893. S. 452.

Ösophagus.

Die Syphilis, so häufig sie im Anfangsteil des Verdauungstraktus ist, so selten wird sie in dessen folgenden Teilen — Ösophagus, Magen, Darm — angetroffen, nur am Ende, nämlich am Rektum ist sie wieder eine gewöhnliche Erscheinung.

Meist schliesst sich die Syphilis des Ösophagus an eine solche des Pharynx oder anderer benachbarten Teile an, doch kommt sie auch selbständig vor.

Die älteste Beobachtung syphilitischer Ösophagusveränderung dürfte von Marc' Aurelio Severino (94) (1580—1656) stammen, die Lieutand (89) erwähnt. Hunter (70), Turner (146), Hiller (66), Ruysch (133), Paletta (111) beschreiben solche aus älterer Zeit ebenfalls.

Von akut entzündlichen syphilitischen Entzündungen ist nichts Sicheres bekannt, ebensowenig von chronisch entzündlichen. Auch Gummata kommen nur ganz selten hier zur Beobachtung, wohl weil sie im Speisetraktus besonders schnell ulzerieren. Doch hat Virchow Gummata, welche im Zerfall begriffen waren, beschrieben.

Öfters werden hier Ulcera und bei weitem am häufigsten das Endglied der Entwickelung, nämlich Narben beobachtet. Solche Fälle sind beschrieben z. B. von Virchow, Follin (43), West (159) (2 Fälle, in einem waren auch Ulzerationen vorhanden), Robert (127), Wilks (161), Maury (96), Clayton (25), Mackenzie (93), Klob (77), Bryant (18), Lublinski (92) (zwei Fälle), Potain (118), Weinlechner (158), Birch-Hirschfeld (12), Hermann (65), Neumann (105) etc.

Magen.

Es gibt zunächst wohl akute syphilitische Gastritiden, die aber anatomisch nicht bekannt sind. Auch die chronische Gastritis, welche sich an jene anschliessen kann, ist anatomisch wenig gekannt und im übrigen auch wenig charakteristisch. Virchow hat diese chronisch-luetische Gastritis beschrieben. Die Drüsen sind vergrössert und tubulös geschlängelt, es besteht Zellinfiltration und Bindegewebsvermehrung.

Geschwüre im Magen, welche ganz dem runden Magengeschwür entsprechen, werden vielfach auf Lues bezogen. T. Lang (83) fand in fast 20 % der Fälle von rundem Magengeschwür Luetiker betroffen und betrachtet dies nicht als einen Zufall. Fournier (47) beschrieb so aufgefasste Fälle, ebenso Rosanow (129) u. a. und Neumann (105) betrachtet auch „das runde Geschwür des Magens als eine keineswegs seltene Manifestation der Syphilis.“ Ihre Entstehung sieht er in einer syphilitischen Arteritis der Magenschleimhaut. Während auch Gaillard (48), Lang, Dieulafoy (34) u. a. diese Ätiologie des Magengeschwürs anerkennen, erkennen E. Wagner (155), Klebs (75) u. a. als syphilitisches Geschwür im Magen nur solche, welche aus Gummata hervorgegangen, an. Mag es runde Magengeschwüre im Magen geben, die auf Syphilis hinweisen oder nicht, auf jeden Fall haben sie keinen anatomisch typischen Bau.

Die Gummata im Magen sind mehrfach beschrieben worden. Sie betreffen meist Magen und Darm — manchmal nur das Duodenum — gleichzeitig; sie stellen meist flache Platten dar und zerfallen bald geschwürig. Es können sich Ulcera und Gummen nebeneinander finden, wie z. B. (im Magen und Dünndarm) im Falle Budays (19). Manchmal finden sich eine Reihe Gummen zusammen. Sie gehen von der Submukosa aus, die Muskularis hypertrophiert, auch die Serosa verdickt sich häufig. Neumann stellt die Unterscheidungsmerkmale dieser gummösen Ulcera von den (wenn es solche gibt) auf Syphilis beruhenden einfachen runden Magengeschwüren zusammen, gibt aber zu, dass die Unterscheidung in späteren Stadien nicht mehr möglich ist. Die gummöse Erkrankung kann mehr diffus sein (nach Johnson (72) häufiger) oder zirkumskripte Knoten darstellen, doch trifft man bei den Sektionen meist schon die Ulcera und Narben.

Chiari (24a) fand von den bis 1891 veröffentlichen Fällen von syphilitischer Magenerkrankung nur diejenigen von Klebs (75), Cornil und Ranvier (27), Weichselbaum (157) und Birch-Hirschfeld (12) einwandfrei. Trinkler (145) führt 1904 16 genau untersuchte Fälle von Magensyphilis an. Chiari selbst fand unter 98 Leichen mit akquirierter Lues nur in einem Fall sichere Magensyphilis. Die direkt auf Lues zu beziehenden Magenveränderungen hält er also für sehr selten und teilt sie in gummöse Prozesse und einfach entzündliche Infiltrationen ein. Indirekt mit der Syphilis zusammenhängend fand er Zirkulationsstörungen im Magen, welche hervorgerufen werden durch syphilitische Erkrankungen anderer Organe, z. B. der Leber oder durch hämorrhagische Diathese.

Fränkel (46) fand in einem Falle von Magensyphilis die Venen besonders befallen. Ich erwähne folgende Fälle von der offenbar seltenen

Magensyphilis, welche meist in ulzerierten Gummata oder auch in nicht mehr sicher als aus Gummen hervorgegangen feststellbaren Ulcera bezw. auch in Narben bestand.

Ein Teil der Fälle mag nicht mit Sicherheit als luetisch anzunehmen sein.

Diese Fälle wurden veröffentlicht von: Wagner (155), Capozzi (22), Klebs (75), Lancereaux (85), Cornil (28), Weichselbaum (157), Birch-Hirschfeld (12), Galliard (48), Chiari (24), Buday (19), Stolper (142), Flexner (42), Fränkel (46), Scheib, Gross (53), Hayem (61), Nickel (106) etc. Perforationen traten in einem Falle Chiaris (24), sowie ferner im Flexnerschen (42) auf.

Darmkanal.

Von diesem kommen syphilitische Veränderungen häufig nur im Rektum vor. Darum soll dies zum Schluss gesondert abgehandelt werden; vordem aber einige Worte über die Syphilis des Dünndarms und oberen Dickdarms.

Luetische Veränderungen des Darmes sind schon von Botallus (16), Petronius (143), Chalmeteus (23) beobachtet, doch mag es sich wie auch Lang annimmt, hier z. T. auch um die Folgen übermässig bei Syphilis genommener Medikamente gehandelt haben, immerhin scheinen auch direkt syphilitische Geschwüre z. B. schon Rondelesius bekannt gewesen zu sein.

Die Duodenumaffektionen werden zumeist mit solchen des Magens zusammen angetroffen und ein Teil der dort zitierten Arbeiten gehört zugleich hierher. Das Kolon kann ebenfalls selbständig syphilitische Veränderungen aufweisen. Die meisten Ulcera sitzen wohl im Jejunum und Ileum. Manchmal bedeutet die Bauhinsche Klappe eine Grenze, oft aber auch nicht. Auch hier im Darm können wir ebenso wie im Magen entzündliche und eigentlich gummöse Prozesse unterscheiden.

Die entzündlichen bestehen auch hier in akutem Katarrh der syphilitischen Enteritis, die anatomisch in keiner Weise gekennzeichnet ist. Wie bei anderen Katarrhen kommt es nach Julliens Beschreibung auch hierbei zu Schwellung der Lymphfollikel und zu kleinen Geschwüren.

An die akute Enteritis oder an gummöse bzw. ulzeröse Prozesse im Darm schliesst sich die chronische Enteritis an. Diese ist auch anatomisch nicht weiter charakterisiert oder nur näher gekannt. Doch beschrieb Cullerier (30) schon 1854 einen Fall, der zur Sektion kam und bei dem sich zerrissene z. T. die Muskularis durchsetzende Geschwüre fanden. Unter den später zur Sektion gelangten hierher gehörigen Fällen, welche nichts wesentlich Neues berichten, führt Neumann noch besonders den von E. Müller (102) beschriebenen auf,

in dem sich im Jejunum und Ileum aus syphilitischen Geschwüren hervorgegangene Narben, welche z. T. zu Stenose führten, vorfanden. Die Narben durchsetzten die ganze Darmwand. Nur minimale Reste der Muskularis waren noch vorhanden.

Solche Ulcera und Narben werden noch in einer Reihe von Fällen beschrieben und auf Lues bezogen. Sie entstehen in einem grossen Teil der Fälle aus gummösen Prozessen wie dies Rieder (125), Sorrentino (139), Östreich (108) u. a. für ihre Fälle annahmen. Doch kommen frische Gummata ohne Ulzeration hier im Darm kaum zur Anschauung — sie scheinen wenigstens nicht beschrieben zu sein — weil sie eben sehr schnell zerfallen. Ferner entstehen Geschwüre aus syphilitischen Wucherungen der Plyerschen Haufen und Solitärfollikel bei Enteritiden, auf die Mracek (101), Oser, Kaposi und Havas (60) Gewicht legen und die auch Neumann als „Enteritis follicularis syphilitica" aufführt. Letzterer führt ferner syphilitische Darmgeschwüre auf amyloide Degeneration zurück und, erwähnt diphtheroide Degeneration, die er unter Mischinfektionserscheinungen auf gummöse Prozesse und z. T. auf einen Prozess, den er Malacie der Schleimhaut nennt, bezieht. Rieder (125) bemerkt, dass die syphilitischen Darmveränderungen meist im unteren Jejunum sitzen (natürlich abgesehen vom Rektum) zu Ulzerationen und Narben führen und somit Stenosen abwechselnd mit dilatierten Darmpartien aufweisen. Die Geschwure sind häufig ringförmig. Solche Darmulcera und Narben, meist beides zusammen, verschiedener Pathogenese, aber von ihren Beschreibern auf Lues bezogen sind z. B. mitgeteilt worden von: Meschede (98) (54 Geschwüre im Dünndarm), Förster (44), E. Wagner (155), Beer (10), Klebs (75), Aufrecht (5), Oser, Simon (138), Hedenius (63), Björnström (14), Warfwinge und Blix (156), Laurenzi (86), Mracek (101), Normann (107), Birch-Hirschfeld (12), Blackmore (15), Rieder (125 (22 Geschwüre), Hayem und Tissier (62), Sorrentino (139), Hahn (55), Homén (68), Stanziale (140), Hodenpyl (67), Riedel (124), Östreich (108), E. Fränkel (46), Verebély (151), Rosenfeld (130), Havas (60), Gaucher (49) u. a.

Riedel fand in zwei Fällen Perforationen von syphilitischen Geschwüren, solche werden auch von Björnström (14) und Hodenpyl (67) berichtet.

Gefässveränderungen stehen auch bei den syphilitischen Veränderungen des Darmes oft im Vordergrund wie Sorrentino (139), Hodenpyl (67), Verebély (151), Mracek (101) und Fränkel (46) solche betonen. Die beiden letztgenannten Autoren fanden die Veränderungen sowohl an den Venen wie auch an den Arterien.

Gaucher (49) fand neuerdings unter Appendicitiden eine auffallend grosse Zahl solcher Fälle, die er für syphilitischen Ursprungs hält, mag es sich (seiner Meinung nach) hier um eine Spätform der Lues oder eine parasyphilitische Affektion handeln.

Der **Mastdarm**

ist der bei weitem häufigste Sitz syphilitischer Veränderungen vom gesamten Magen-Darmkanal. Die ältesten genaueren Bearbeitungen der Mastdarmsyphilis stammen von Johnson (72), Gosselin (51) (im Verein mit Robin) Coote (26), Lancereaux (85), v. Bärensprung (7), Huët (69), Bumstead (20) und v. Esmarch (38). Bei Frauen ist die Mastdarmsyphilis weit häufiger als bei Männern, was Orth auf eine Infektion durch aus der Vulva herabgelaufenes Sekret syphilitischer Geschwüre bezieht. Quénu (122), Hartmann (58) und Rieder (125) denken dabei auch an die anatomischen Verhältnisse der Venen, durch die bei der Frau der Prozess direkt von der Vulva zum Rektum gelangen kann. Auch Primäraffekte am Anus, von welchen die Syphilis in den Mastdarm weiter geleitet wird und ebensolche im Rektum selbst kommen vor, ferner Papeln. Solche fand Lang unter 110 Kranken 16 mal (13 Frauen, 3 Männer). In diesen Fällen handelt es sich also um direkte Infektion. Ebenso bei Infektion von dem periproktitischen Gewebe aus. Eine solche Lokalinfektion nahm Gosselin (51) für alle Fälle an und bezieht sie auf bisher unbekannte Veränderung der Gewebsvitalität. Ähnlich Meuron und Mason (95) will alle Mastdarmulcera von weichen Schankern ableiten. Alle Mastdarmaffektionen syphilitischer Natur aber auf solche Lokalinfektion beziehen zu wollen, bezeichnet Lang mit Recht als zu weit gehend und auch Orth betont, dass andere Geschwüre des Rektums aus Gummata hervorgehen und neben syphilitischen Veränderungen innerer Organe in dem Spätstadium als Manifestationen konstitutioneller Syphilis gefunden werden.

Solche Geschwüre, welche irrtümlicherweise als syphilitische angesehen werden, die aber auf der von Grawitz betonten habituellen Stuhlverstopfung als Dekubitalgeschwüre beruhen, bleiben hier naturgemäss ausser Betracht.

Neumann teilt auch im Rektum in irritative syphilitische Erkrankungen, welche nur sekundär sich zu Geschwüren usw. hinzugesellen oder Teilerscheinungen eines Katarrhs des Gesamtdickdarms darstellen dürften und gewöhnlich chronischer Natur mit Geschwüren und Rhagaden am Anus sind, und in syphilitische Geschwüre des Mastdarms ein.

Letztere sind dann die bei weitem häufigste und wichtigste Manifestation der Rektumlues.

Diejenigen Geschwüre, welche von Primäraffekten sich ableiten, von Papeln und von Veränderungen der Umgebung ausgehen, sind schon erwähnt. Ferner kommen nun Gummiknoten, welche ulzerieren, auch hier in Betracht. Diese können im Rektum selbst sitzen oder am After und im periproktalen Gewebe und von hier aus auf den Mastdarm übergreifen. Letzteres ist auch bei Gummen der Nachbarschaft, Vagina usw. möglich. Neumann machte darauf aufmerksam, dass die aus Papeln entwickelten Ulcera stets im untersten Teil des Rektum sitzen und meist weder in Tiefe noch Ausdehnung umfangreich sind. Die gummösen Geschwüre finden sich dagegen nach Neumann stets oberhalb des Sphinkter. Ähnliches gibt Lang an.

Die Gummata und gummösen Infiltrationen des Rektums ulzerieren auch hier schnell und es entstehen so ausgedehnte Substanzverluste, die einen grossen Teil des Mastdarms betreffen können. Die diffußen gummösen Prozesse der Rektumschleimhaut, sind nach Neumann histologisch noch nicht genau erforscht. An die Geschwürsbildung, welche oft ringförmig ist, schliessen sich wieder Narben an, welche zu hochgradigen Stenosen führen können. Huët (69), v. Bärensprung (7), Dittrich, Zappulla (163), Kaposi und viele andere haben solche Strikturen beschrieben. Der letztgenannte Autor hat auch zwei ulzerierende Gummata beobachtet. Schuchardt (137) betrachtet eine Reihe kleiner samtartiger Knötchen, die er in frischen Stadien in einer Reihe von Fällen sah als miliare Gummata. Sicher gummöse Tumoren beschreiben auch Küster (81) und Nickel (106). Die genaue Ableitung des Prozesses ist gewöhnlich schwer, da, wie auch Orth bemerkt, die Geschwüre meist erst im Stadium der Vernarbung zur anatomischen Untersuchung kommen. Er bildet ein solches in Vernarbung begriffenes syphilitisches Mastdarmulcus ab, welches schon zu starker Stenose geführt. Die Muskularis ist ausserordentlich verdickt, mit Schwielen durchsetzt, Mukosa und Submukosa sind zu einer Bindegewebsmasse geworden. Auch das um das Rektum gelegene Gewebe kann in die schwielige Entartung einbezogen werden. Reichen die Geschwüre sehr tief, so perforieren sie in das periproktale Gewebe, in die Scheide (z. B. im Falle Pritzls [120]) in die Excavatio rectouterina, alle diese Perforationen fanden sich in dem bei Orth abgebildeten Präparat vereint vor. Orth gibt auch an, dass nach der Perforation in die durch Verwachsung von Darmschlingen lokal gebliebene Abszesshöhle diese nun sekundär in die offene Bauchhöhle perforieren und hier zu Peritonitis führen kann und er erwähnt einen Sektionsfall, in dem sich von einem perforierten syphilitischen Rektumgeschwür aus ein Abszess in der vorderen Bauchwand bildete, der nun durch die Bauchhaut nach aussen durchbrach.

Noch häufiger nun als diese vom Rektum ausgehenden gummösen nach aussen perforierenden Prozesse scheinen diejenigen zu sein, welche sich umgekehrt in der Umgebung des Rektums entwickeln und auf dies übergreifen. Hier kommen, wenn wir von Vulva und Vagina, von denen fünf selbstbeobachtete Fälle von Neumann erwähnt werden, absehen, einmal das periproktitische Bindegewebe und sodann der Anus in Betracht. An beiden Stellen entwickeln sich Gummata, welche zerfallen, häufig. Die periproktitischen Gummata können schon durch Druck das Rektallumen einengen, meist aber brechen sie in Vagina, das Rektum oder an den Anus oder — nach Neumann selten — in beiden Richtungen durch.

Auch so kommen Fisteln zustande, die nachher vernarben und zu Strikturen des Rektums führen. Solche Fälle sind von Hahn (55) und vielen anderen beschrieben. Lang erwähnt sie und 2 typische sind sehr ausführlich bei Neumann dargestellt. Häufiger sind nach Neumann die vom Anus ausgehenden zerfallenden Gummen entstammenden Geschwüre, die sich auf das periproktitische Gewebe und Rektum fortsetzen. Es sind weniger zirkumskripte Gummata als diffuse gummöse Infiltration dieser Gegenden. Auch hier treten strikturierende Narben an die Stelle.

Dass alle diese Zustände sehr folgenreich sind, liegt auf der Hand. Die Gefahren der Abszesse und Fisteln — Rektovaginalfisteln sind z. B. von Lecorché (87), Dittrich, Wilks (161) beschrieben — sind naheliegend; erst recht diejenigen der Strikturen, welche chirurgische Eingriffe, wie in dem einen Fall Neumanns, nötig machen können. Den unwillkürlichen Abgang der Fäces, welcher oft nach Abheilung der Geschwüre bestehen bleibt, konnte Neumann durch histologische Untersuchung exzidierter Stücke auf eine Zerstörung von Muskelfasern und Ersatz durch Bindegewebe im Sphincter ani zurückführen. Es ist schon unter „Muskeln" erwähnt, dass diese syphilitische Myositis nach Neumann an Frequenz sofort hinter der des Biceps rangiert. Auch sie fand Neumann bei Frauen öfters als bei Männern.

An den syphilitischen Geschwüren und Narben, auch des Rektums sind ebenfalls Beziehungen zu Gefässen bzw. Veränderungen solcher nachgewiesen worden. Orth erwähnt sie und Neumann fand sie ebenfalls in einer kallösen Rektalwand, ferner Hartmann und Toupet (59). Gerade hier hat nun Rieder (125) zuerst die Aufmerksamkeit auf die Venenveränderungen gelenkt, die an der Hand der Riederschen Untersuchungen schon an anderen Stellen genauer besprochen sind. Kleinste Häufchen von Zellen erwiesen sich bei der Färbung auf elastische Fasern als hochgradig veränderte Venen und Lymphgefässe, während die Arterien intakt waren. Schuchardt (137) bestätigte die Riederschen Angaben im grossen ganzen.

Es sei noch auf eine Form von Rektallues hingewiesen, die Fournier (47c) beschrieben; nach ihm kommt ein Infiltrat in den Anorektalwänden vor, welches ohne gummös zu sein und zu zerfallen, sich

in schrumpfendes Bindegewebe umbildet und so durch Verdickung und Einschnürung das Rektum bedeutend einengt. Neumann konnte das Vorkommen dieser Affektion allerdings nicht bestätigen. Dieser Autor bezieht dagegen einige Rektalulcera auch auf amyloide Degeneration bei Lues.

Ich möchte hier noch eine höchst seltene auf Syphilis bezogene Veränderung des Beckenzellgewebes erwähnen. Zuerst ist auf diese Affektion erst 1902 von Fournier (47c) die Aufmerksamkeit gelenkt worden, der nur einen Fall von Lancereaux (85) als zuvor beobachtet anführen konnte. Seitdem ist die Erkrankung von Loeb (91) und Cahen (21) mitgeteilt worden, event. käme noch ein von Schlagenhaufer (135) beschriebener Fall von Lues des Beckenbindegewebes hier in Betracht. Ausser Lebergummata fand sich im Falle Loebs (91) ein ausserordentlich derbes Bindegewebe, das Becken füllend, in welches alle Organe desselben eingemauert waren. Im Cahenschen (21) Fall handelte es sich um einen 2 faustgrossen Tumor zwischen Blase und Mastdarm, der im Leben für ein Karzinom gehalten worden war. Er bestand nur aus einem gefässreichen Bindegewebe mit Ansammlungen von Rundzellen und mit Venenveränderungen im Riederschen Sinne.

Diesen vier Fällen, welche bisher bekannt sind, kann ich einen fünften anreihen, welcher meines Erachtens hierher gehört. Bei der Sektion eines älteren Mannes fand sich eine aussergewöhnliche harte Geschwulst das ganze kleine Becken einnehmend und alle Organe speziell das Rektum steinhart einmauernd. Die Organe selbst, speziell der Mastdarm, waren vollständig intakt. Mikroskopisch bestand der Tumor nur aus altem derben Bindegewebe mit wenig Spindelzellen und Rundzellenhaufen. Trotz Dutzender von Schnitten blieben diese sich alle gleich; es ward nichts weiter gefunden. Einige ganz vereinzelt gesehene Streifen grösserer Zellen wurden als geschwollene Lymphgefässendothelien aufgefasst, nicht etwa als beweisend für Scirrhus. Per exclusionem wurde an Syphilis gedacht, die Anamnese schien damit zu stimmen, sonstige auf Syphilis zu beziehende Veränderungen fanden sich bei der Sektion nicht. Bei einem Vergleich mit den anderen bekannten Fällen ergab sich nachträglich völlige Übereinstimmung. Wie in der Mehrzahl dieser war auch hier der Prozess im Leben für ein Sarkom gehalten worden, eine Diagnose, die auch die Sektion noch nicht, sondern erst die mikroskopische Untersuchung entkräftete.

Syphilis des Perritoneum schliesst sich an die der von ihm überzogenen Organe an. Aufrecht (5), Lancereaux (85), Laurenzi (86), Portal, Puche (121) glauben eine multiple herdweise Erkrankung des Peritoneum gesehen zu haben, die sie für syphilitisch hielten; dies letztere ist, wie Kaposi wohl mit Recht bemerkt, zweifel-

haft. Doch hat Pick (114) eine wirkliche zirkumskripte Peritonitis gummosa des parietalen Blattes beschrieben.

Die eitrigen Peritonitiden, welche sich an Perforationen oder auch an tiefe Geschwüre ohne solche anschliessen, brauchen hier ebenso wenig besprochen zu werden, wie die partielle fibröse Peritonitis über von dem syphilitischen Prozess ereilten Organen; sie unterscheiden sich in nichts von den auf anderer Basis entstandenen Entzündungen des Peritoneum.

Auch Gummata kommen im Peritoneum im Anschluss an Gummata der darunter gelegenen Organe vor.

Leber.

Literatur.

1. Adami, New York med. Journ. 1899. pag. 549; Archiv f. Derm. Bd. 53. S. 141.
1a. Derselbe, New York med. Journ. 22. IV. 1899.
2. Bamberger, Virchows Spez. Path. u. Ther. 6. Bd. I. Abt. Leberkrankh.
3, Barth, France méd. 1882. II. pag. 605.
4. Bäumler, Syphilis. Leipzig 1874.
5. Beck, Gaz. des hôpit. 1885. pag. 140.
6. Benda, C., Berl. klin. Wochenschr. 1899. S. 199.
7. Bensaude, Soc. anat. Paris 1894.
8. Berkeley Hill, Syph. and loc. disorders 1868. pag. 126.
9. Birch-Hirschfeld in Gerhardts Handb. der Kinderkrankheiten.
10. Bonetius, Sepulchretum. Genevae 1679.
11. Pr. Borgarucius, De morb. gall. Luisin. Aphr. pag. 1127.
12. Al. Petr. Trajanus, De morb. gall. lib. II. Luisin. Aphr. pag. 1219.
13. Boston, Proc. of the path. Soc. of Philad. 1900. pag. 151.
14. Botalli, Luis. ven. cur. ratio. Luisin. Aphr. pag. 862.
15. Boussi, Bull. de la Soc. anat. de Paris 1877. pag. 191.
16. Ant. Musa Brassavolus, De morb. gall. lib. Luis. Aphr. pag. 671.
17. Budd, Diseas. of liver. London 1851. (II. édit.).
18. Cantarano, Giorn. internat. d. sc. med. 1880. pag. 1270.
19. Casarini, Riforma med. 1896. pag. 848.
20. Cataneus, De morb. gall. tract. Luis. Aphr. pag. 141.
21. Chauffard, Journ. des mal. cutan. 1891. pag. 555.
22. Clarke, Amer. Journ. of med. sc. 1898. pag. 413.
23. Chvostek, Wiener med. Wochenschr. 1877.
23a. Derselbe, Archiv f. Derm. 1881. Bd. 13. S. 325.
24. Collan, Beitr. zur Kenntnis der Veränderungen in der Leber bei Syphilis. Inaug.-Dissert. Helsingfors 1895.
25. Collinet, Bull. de la Soc. anat. de Paris 1872. pag. 368.
26. Coupland, Brit. med. Journ. 1875.
27. Dalbert, Bull. de la Soc. anat. de Paris. 1892. pag. 681.
28. Delavarenne, Essai sur la Syph. du foie chez l'adulte. Thèse de Paris 1879.
29. Délepine and Lisley, Lancet 8. XI. 1890.
30. Demange, Revue méd. de l'Est 1879.
31. Deakin Shirley, Lancet I. 16.
32. Devil, VI. Kongr. f. inn. Med., Lyon.
33. Dittrich, P., Prager Vierteljahrsschr. 1849. S. 1 und 1850. S. 83.

34. Ducaussay, Bull. de la Soc. anat. 1876.
35. Drühe, Inaug.-Dissert. München 1888.
36. Einhorn, Arch. f. Verdauungskrankh. 1902. S. 275.
37. Engel-Reimers, Jahrb. der Hamburger Staatskrankenanst. 1879. II. S. 542 u. 1889.
38. Fagge, Med. times and gaz. 1867.
39. Feitter, Inaug.-Dissert. Würzburg 1901.
40. Ferramini, Rif. med. 1902. Nr. 67/68.
41. Ferri, De morb. gall. lib. tert. Luis. Aphr. pag. 433.
42. Fischer, Wiener med. Blätter 1900. Nr. 46/47.
43. Flexner, New York med. Journ. Bd. 75. 18. I. 1902.
44. Fox, Brit. Journ. of Dermat. 1896.
45. Follopia, De morb. gall. tráctat Luis Aphr. pag. 771.
46. Foucart, Gaz. des hôpit. 1845 (Ricord).
47. Fournier, Leçons etc. Paris 1883.
48. Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten. II. Aufl. Bamberg 1861.
49. Funke, Med. News 8. VII. 1905.
50. Gaillard-Lacombe, Thèse de Paris 1874.
51. Gallot, Thèse de Lyon 1895.
52. Gauthier, La Prov. méd. 1900. pag. 499.
53. Goldstein, Berl. klin. Wochenschr. 1876. S. 265.
54. Goodridge, Brit. med. Journ. 1871.
55. Grainger Stewart, Med. times and gaz. 1864.
56. Grawitz, P., Berl. klin. Wochenschr. 1881. S. 464.
57. Griffith, Lancet 1888. II, 4.
58. Grigorjew, Jahrb. der K. K. Krankenanst. 1896. S. 99 (1898).
59. Grohe, Ärztl. Mitteilungen. Karlsruhe 1883.
60. Gubler, Gaz. méd. de Paris 1852 u. 1854 und Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1849, 1850 u. 1854.
61. Haldane, Wiener allg. med. Zeitg. 1864.
62. Handfield, Jones, Lancet 1885. I. pag. 627.
63. Hartmann, Dissert. de lue ven. Marburgi 1611.
64. Herord, Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris 1864. pag. 89.
65. Hjelt, Helsingfors 1872; s. Schmidts Jahrb. Bd. 161. S. 140.
66. Hochhalt, Pester med.-chir. Presse 1895.
67. Huber, F., Inaug.-Dissert. Erlangen 1857.
68. Hutchinson, Med. times 1876. pag. 136.
69. Ivers, Inaug.-Dissert. München 1891.
70. Jastrowitz, Ver. f. inn. Med., 22. X. 1883.
71. Johnston, De lue ven. in idea acad. med. pract. Lugduni 1655.
72. Joseph, M., Arch. f. Dermat. 1894. Bd. 29.
73. Kaposi, Syphilis. 1891. S. 275.
74. Key s. Schmidts Jahresber. 1876. Bd. 161. S. 142.
75. Key und Wising, Hygiea 39. II. 1878.
76. Lacombe, Le mouvem. méd. 1873; s. Virchow-Hirschs Jahresber. 1873. Bd. 2. S. 582.
77. Lang, Lehrb. der Syph. 1885. S. 247.
78. Lancereaux, Traité de la Syph. 1873.
78a. Derselbe, Gaz. des hôpit. 1881. pag. 142.
78b. Derselbe, Union méd. 1890. Nr. 46.
79. Laporte, Thèse de Paris 1879.
80. Lasch, Berl. klin. Wochenschr. 1894.
81. Laure, Giorn. ital. d. mal. ven. 1869.
82. Lebert, Virchows Archiv 1855. S. 385.
83. Leduc, Bull. Soc. anat. 1880. pag. 636.
84. Leudet, Cl. méd. de l'Hôtel Dieu du Rouen. Paris 1874. pag. 606.

85. Lewin, G., 60. Naturf.-Versamml., Wiesbaden 1887.
86. Liebermeister, Deutsche med. Wochenschr. 1898.
87. Litten, M., Dermat. Zeitschr. 1895. S. 80.
88. Loeb, Zentralbl. f. inn. Med. 1908.
89. Loewenfeld, Wiener med. Presse 1873.
90. Loewenstein, Berl. dermat. Gesellsch., 2. II. 1897.
91. Lubinoff, La méd. mod. 1894. pag. 13.
92. Luson, Moniteur des hôpit. 1856.
93. Mackenzie, Brit. med. Journ. 1891. II. pag. 995; Lancet 1891. II. pag. 1042.
93a. Derselbe, Tr. of path. Soc. of London 1891/92. pag. 84.
94. Mader, Wiener med. Blätter 1884.
94a. Derselbe, Wiener med. Presse 1896. S. 1312.
95. Marcuse, Wiener klin. Wochenschr. 1900. Nr. 47.
96. Marsolais, L'Union méd. du Canada 1890. pag. 10.
97. Massa, De morb. gall. lib. Luis. Aphr. pag. 42.
98. Petr. Andr. Matthiolus, De morb. gall. Opuscul. luis Aphr. pag. 251.
99. May, Brit. méd. Journ. 23. XII. 1899.
100. Menétrier, Indep. méd. 1900.
100a. Derselbe, Gaz. hebdom. de méd. et de chir. 1900. Nr. 51.
101. Morgagni, De sed. et causis morb. 1762. pag. 369.
102. Moulard s. Virchow-Hirsch' Jahresber.
103. Montanus, De morb. gall. tract. Luis. Aphr. pag. 554.
104. Moxon, Tr. of path. Soc. 1871. Bd. 22. pag. 274 und 1872. Bd. 23. pag. 158.
105. Mracek, Ber. d. Krankenh. Rudolfstiftg. 1889.
106. Naunyn, Ber. d. unterels. Ärztever. 1891.
107. Oppolzer, Prager Vierteljahrsschr. 1845. S. 59.
107a. Derselbe, Wiener med. Halle 1863. Bd. 7. S. 385.
108. Orjel Déjerine, Bull. Soc. anat. 1875. pag. 449.
109. Otto, Inaug.-Dissert. Kiel 1894.
110. Paulicki, Med. Presse 1869. 33.
111. Pedicini, Napoli 1880.
112. Peiser, Leipzig 1886.
113. Picot, Journ. de l'anat. et de phys. norm. et path. 1872. pag. 246.
114. Pleischl und Klob, Wiener med. Wochenschr. 1860.
115. Poljakow, Mecinskaje Obosrenji 1899. Dez.
116. Prantois, Mercredi méd. 1893. Nr. 39.
117. Rauchin, Paris 1604 u. 1640.
118. Raymond, France méd. 1890. pag. 302.
119. Rehl, Inaug.-Dissert. Leipzig 1869.
120. Reil, Dissert. de lue ven. qua nat. qua cura. Marburgi 1613.
121. Ricord, Clin. iconogr. de l'hôpit. des vénér. 1839.
122. Riegel, Deutsche Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 11. S. 113.
123. Rollet, Wiener med. Wochenschr. 1866. S. 99.
124. Schröder, Contr. à l'état de l'ict. syph. sec. Paris 1886.
125. Schütz, Prager med. Wochenschr. 1877.
126. Senator, Kongr. f. innere Med. 1893.
127. Sharkey, Tr. of path. Soc. of London 1882/83. pag. 118.
128. Simon, Inaug.-Dissert. Würzburg 1897.
129. Simmonds, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 27. S. 88.
130. Smith, Tr. of the Roy. Acad. of med. in Ireland 1892. pag. 330.
131. Stewart, Brit. med. Journ. 22. II. 1890.
132. Straus, Jahrb. d. Wiener K. K. Krankenanst. 1896. S. 848.
133. Thomas, Gaz. hebdom. de méd. et de chir. 1897. Nr. 36.
134. Thorel, Virchows Archiv 1899. Bd. 158. S. 271.

135. Thierfelder, v. Ziemssens Handbuch der spez. Path. u. Ther. 1878. VIII, 2. S. 217 (Krankh. d. chyl. App.).
136. Thümel, Inaug.-Dissert. Berlin 1894.
137. Thurnwald, Wiener med. Wochenschr. 1901. Nr. 29.
138. Tonkow, Wratsch 1895.
139. Tortey, Münchn. med. Abhandl. Reihe II. Heft 6.
140. Triis, Hosp. Tid. 1889. S. 861; s. Cannstatts Jahrb. 1889. S. 306.
141. Ullmann, C., Wiener med. Wochenschr. 1895.
142. Vella, De morb. gall. opusc. Luis. Aphr. pag. 216.
143. Verflassen, Inaug.-Dissert. Jena 1877.
144. Vierling, Inaug.-Dissert. Würzburg 1890.
145. Virchow, Versamml. d. phys.-med. Gesellsch. in Würzburg. Bd. 4.
145a. Derselbe, Tübinger Naturf.-Versamml. 1858.
145b. Derselbe, Berl. med. Wochenschr. 1898. Nr. 3.
146. Wagner, E., Arch. d. Heilk. 1864. Bd. 28.
147. Weber, Lancet 25. II. 1899.
148. Wetzlar, Deutsche Klinik 1869.
149. Weydner, Münchn. med. Wochenschr. 1886. S. 526.
150. Wilks, Tr. of path. Soc. 1856/57. pag. 240.
151. Zenker, Jahresber. d. Gesellsch. f. Natur- u. Heilkunde, Dresden 1851.

Die Leber

ist von den inneren Organen mit am häufigsten von Syphilis befallen. Sie ist schon seit sehr langer Zeit bekannt, ja es ward ihr sogar eine Zeitlang eine zu grosse Bedeutung für den syphilitischen Prozess beigelegt.

Fallopia (45) hielt nämlich die Leber für den primären Sitz der Erkrankung und er führt eine Reihe Autoren an, die dieselbe Ansicht vertreten: „Huius opinionis fuit Antonius Musa praeceptor meus Brassarolus, Montanus Antonius Gallus, qui scripsit de ligno Guajaco libellum, Nicol. Massa medicus Venetus, Petrus Andr. Matthiolus" (zitiert nach Lang). Auch Vella (142) wäre hier noch anzuführen. Später vertraten diese Ansicht noch im 17. Jahrhundert Hartmann (63), Keil, Rauchin (117), Johnston (71). Andererseits bekämpften Botalli (14), Prosper, Borgarucius (11), Alexander Petronius Trajanus (zitiert nach Neumann) diese Ansicht; Morgagni (101) bestreitet die Syphilis der Leber überhaupt, will sie wenigstens selbst nie gesehen haben. Cataneus (20) und vor allem Ferri (41) stellten sich die Lebersyphilis schon in einer annähernd richtigen Weise vor. Ferri schreibt: „Morbus gallicus ... inficit pudibunda, quibus infectis vitiantur venae capillares, deinceps magnae venae atque arteriae nec non et hepar ipsum et reliqua principalia membra."

Die erste Basis moderner Forschung in der Lebersyphilis schuf, nachdem Ricord (121) und Rayer auf syphilitische Leberveränderungen hingewiesen, 1849 Dittrich (33) und sodann (nach Gubler (60) und Zenker [151]) vor allem Virchow (145). Frerichs, Wilks (150), Rokitansky, Bamberger (2) und andere wären hier noch zu nennen.

Die Einteilung syphilitischer Erkrankung hier in der Leber ist wiederum die gleich, in diffuse einfach entzündliche Prozesse und in zirkumskripte Gummata. Wenn irgend wo, so trifft aber gerade in der Leber der Satz zu, dass meist alles zusammen angetroffen wird.

Andere Autoren haben zum Teil die Form und klinischen Erscheinungen in Betracht ziehend, in eine grössere Zahl von Formen eingeteilt.

So unterscheidet Adami (1) 1. die grossen typhischen Gummata, 2. miliare Gummata, 3. Mischformen der miliaren Gummata und allgemeiner fibröser Entartung, 4. allgemeine atrophische Cirrhose mit deutlichen Anzeichen von Gummata, 5. grosse Gummata im Zustande der Rückbildung oder Resorption mit bindegewebiger Umwandlung der Umgebung, 6. verödete Gummata mit geringer fibröser Neubildung und 7. grosse tumorartige Gummata, die oft für Karzinome gehalten werden.

Fischer (42) teilt ein in 1. die grosse syphilitische Leber, 2. pseudokankeröse Form, 3. hypertropische und atrophische Formen, 4. die gelappte Leber, 5. die syphilitische Cirrhose.

Die Lebersyphilis kann offenbar schon früh nach der Infektion auftreten, gehört aber zumeist den Spätformen zu. Dies betont auch Flexner (43), meint aber, dass es auch im sekundären Stadium schon zu Narbenbildung kommen zu können scheint. Ebenso Dittrich (33), der die entzündliche Hepatitis in die Sekundärerscheinungen einreiht und Delavarenne (28), der sie zwischen die sekundäre und tertiäre Periode bezw. in beide rechnet. Gubler (60) und Leudet (84) halten auch an dem Vorkommen eine frühzeitigen Hepatitis mit Ikterus fest. Cumston (zitiert nach Funke) (49) glaubt, die Leber werde frühestens fünf Jahre nach der Infektion ergriffen, meist aber erst 10 oder 20 Jahre darauf. Dem steht z. B. ein Fall Drühes (35) gegenüber, in dem schon drei Monate post infectionem bei der Sektion Hepatitis und Perihepatitis syphilitica gefunden sein soll. Key (74) fand sieben Monate nach Behandlung eines Handwerkers schon einen Gummiknoten.

Welche von beiden Formen die einfach skleröse oder die gummöse die häufigere ist, darüber gehen die Ansichten auseinander.

Flexner (43) fand unter 5088 Sektionen 42mal interstitielle Veränderungen, 23mal Gummata, 16mal Perihepatitis, 7mal amyloide Degenerationen und 38mal syphilitische Narben. Nach ihm ist also die interstitielle Form häufiger als die gummöse. Ebenso berichtet Hill. Andererseits bezeichnen Chvostek (23), Adami (1), Neumann z. B. die gummöse Form als die häufigere; doch betont der letztgenannte Autor, dass es Zwischenformen gibt, so keine scharfe Grenze ziehbar ist.

Auch soll nochmals betont werden, dass sich meist beides gerade hier in der Leber nebeneinander vorfindet.

Die Gummata der Leber also sind häufig zu finden, sie können solitär oder (meist) multipel sein, wie z. B. in den Fällen Zenkers (151), Thierfelders (135), Keys und Wiesings (75) (über 50) Couplands (26), Pleischls und Klobs (114), Wagners (146) Chvosteks (23), Die Knoten können sehr verschiedene Grösse erreichen (grosse, z. B. von Pleischl und Klobs (114), Bäumler (4), Chvostek (23) beschrieben) und nahe der Oberfläche (zumeist) oder aber auch mitten im Parenchym gelegen sein. Oft sind sie nicht scharf umschrieben, sondern schicken eine Art Fortsätze ins umgebende Gewebe. Die Gummata

sitzen zumeist an der vorderen Leberfläche, häufig in der Nähe des Ligamentum suspensorium (wo nach Virchow vielleicht der Zug des Bandes für die Häufigkeit der Lokalisation verantwortlich zu machen ist), manchmal, wie von Virchow beschrieben, dicht unter diesem. Auch können eine Reihe solcher Gummiknoten unter sich zusammenhängen. Dass grosse Gummata der Leber durchaus an Karzinom erinnern und wie diese über die Leberoberfläche hervorragen können, sei nur nebenbei erwähnt (siehe z. B. Adami (1) und Kaufmann).

Die Gummata bestehen aus weichem, gefässreichem Bindegewebe, mit sehr zahlreichen Spindelzellen. Auch Gallengänge können sich zahlreich darin finden. Später treten in ihnen koagulations-nekrotische Herde zentral auf, sowie ferner Verfettungen, aussen herum bleibt Bindegewebe bestehen. Die Gummata entwickeln sich fast stets um Gefässe. Fast alle Autoren betonen die Gefässveränderungen auch bei der Lebersyphilis, so Schott, Lang, Orth, Neumann, Adami (1) etc. Orth führt den zentralen Verfall der Lebergummata auf durch sie bedingte anämische Nekrose zurück.

Unter den regressiven Metamorphosen sind die z. B. von Zenker (151), Wagner (146), Moxon (104), Lancereaux (78) beschriebenen Erweichungen zu nennen. Die käsigen Massen können resorbiert werden. Doch hindern, wie auch Orth und Neumann betonen, die fibrösen Kapseln die Resorption. Virchow (145) und Frerichs (48) halten vollständige Resorption solcher Gummata für fraglich. Wagner (146), Jullien, Klebs, Birch-Hirschfeld (9), Thierfelder (135) halten diese Möglicheit vollständiger Resorption der Käsemassen aufrecht. Hill hält sie sogar für häufig. Auch Verkalkungen sind hier beschrieben, z. B. von Dittrich (33), Zenker (151), Wagner (146). Für gewöhnlich aber tritt an Stelle der Nekrosen Bindegewebe das schrumpft; lange Zeit kann sich beides zusammen finden — gerade dies Nebeneinander von schwartigem Bindegewebe und Gummen ist charakteristisch. Ist das Bindegewebe geschrumpft, so finden wir deutliche Furchen in der Leber, oft auf der Oberfläche als strahlige Narben zusammenhängend (von der Perihepatitis soll noch die Rede sein). Die Leber schrumpft, wenn diese Prozesse stark ausgebildet sind (in einem Fall Frerichs (48) bis zu doppelter Faustgrösse) häufig ungleichmässig. Ganze Knoten können so abgegrenzt werden, die ganze Leber aus solchen getrennten, in Grösse und Form verschiedenen Knoten bestehen. Man sieht Einkerbungen, Höcker etc. an der Oberfläche. Es können, wie in den Fällen Riegels (122) und Chvosteks (23) Partien so vollständig abgetrennt werden, dass sie nur noch durch einen Strang Bindegewebe mit der übrigen Leber zusammenhängen. Andererseits nun kann das erhaltene Lebergewebe verfetten oder amyloid werden — wodurch sich

die Gesamtleber trotz Schrumpfungsvorgängen vergrössern kann. Die restierenden Acini und Leberzellen können auch, wie Frerichs (48) und Virchow (145) zuerst feststellten, hypertrophieren.

Unter den zahlreichen Lebergummata, die beschrieben sind, erwähne ich nur beispielsweise aus letzterer Zeit die Fälle von Key (74), Jastrowitz (70), Griffith (57), Grawitz (56), Raymond (118), Ivers (69), Smith (130), Benda (6), Gauthier (52), Loeb (88), Flexner (43), Bensaude (7).

Meist finden sich alle möglichen Formen syphilitischer Leberveränderungen zusammen, wie z. B. im Falle Grawitz' (56), selten die Gummata ohne Sklerose, wie von Bensaude (7) beschrieben. Im Falle Bendas (6) war die Lebersyphilis besonders hochgradig, ein von Griffith (57) beschriebenes Lebergummi perforierte in die Peritonealhöhle, ebenso ein Fall von Wilks (150); Jastrowitz (70) beschrieb einen Gummiknoten, der in die Pfortader reichte, die von einem Thrombus verschlossen war.

Auf der andern Seite stehen die diffusen Zellinfiltrationen, welche später ebenfalls eine starke Bindegewebsvermehrung hervorrufen. Diese führt zu ungleichmässiger Bildung von abgegrenzten Knoten bis zu an Tumoren erinnernder Grösse, welche meist im linken Leberlappen oft an dessen vorderem Rand sitzen. Auch hierbei handelt es sich um ein kernarmes, schwieliges Narbengewebe. Schon Frerichs stellte fest, dass es die Glissonschen Kapselfortsätze, also das in der Leber gelegene, die Gefässe umgebende Bindegewebe ist, von denen der Prozess ausgeht. Auch die Gefässe selbst sind charakteristisch verändert. Andererseits werden Gefässe auch durch das schrumpfende Bindegewebe komprimiert und veröden so. Im neugebildeten Bindegewebe entstehen zahlreiche neue kleine Gefässe, die meist mit der Arteria hepatica zusammenhängen. In den Pfortaderästen kommt es zu Thrombosen, wie sie z. B. Frerichs (48), Rindfleisch, Leduc (83), Monneret (zitiert nach Neumann) beschrieben haben. Von der Unterernährung etc. abhängig, geht auch noch erhaltenes Lebergewebe durch Fettdegeneration oder gänzliche Nekrose unter, Bindegewebe tritt an die Stelle, so bildet sich ein Circulus vitiosus aus. Auch Gallengänge gehen verloren, doch bilden sich andererseits im Bindegewebe neue, und diese bringen Zellen hervor, die man als neugebildete Leberepithelien auffassen muss. Auch aus den alten Leberzellen gehen als Versuch vikariierender Hypertrophie neue hervor. Kurz es finden sich hier alle Zeichen der Cirrhose, so dass diese syphilitische Cirrhose allein keineswegs charakteristisch ist, sondern wie auch Orth betont, eine sichere Diagnose auf Lues zu stellen, nur dann zulässt, wenn noch Gummata sich daneben finden. Allerdings lässt ja die nicht diffus gleichmässig sich als Granularatrophie darstellende, sondern zur Absetzung

grosser Knollen führende Entzündung stets an Syphilis denken. Andererseits kommen auch bei akquirierter Lues (wie sonst bei kongenitaler) in seltenen Fällen mehr diffuse Cirrhosen vor, wie solche z. B. Weber (147) beschrieben hat. Doch finden sich ja meist, wie schon betont ist, die syphilitische Cirrhose und Gummata zusammen in derselben Leber, so dass dann die Diagnose gesichert ist. Es kombinieren sich beide Prozesse, und führen so zu bindegewebigen Schwielen und Strängen, zur Abgrenzung von Leberknoten, zur Schrumpfung des Gesamtorgans, Veränderungen der Gefässe und Gallenwege und deren Folgen. So resultierten meist durch beide vereinte Prozesse jene schon erwähnten Verunstaltungen der jetzt gelappten Leber, die sogenannte Hepar lobatum. Die Schrumpfung der Leber kann wie Lang und Kaufmann angeben, das Volumen derselben bis zu Faustgrösse herabsetzen.

Welche Deformitäten resultieren können, dafür sei als Beispiel nur ein Fall Virchows zitiert, in dem infolge von Narbenbildungen an der Leber die Gallenblase ganz rechts, ja gewissermassen neben der Leber lag.

Collan (24) hat noch als besondere Form diejenige syphilitische Cirrhose beschrieben, die sich in Fettlebern abspielt. Bei der Genese beider Erkrankungen ist es verständlich, dass sie sich oft kombiniert finden.

Erwähnt werden soll, dass manche Autoren annehmen, dass auch akute gelbe Atrophie der Leber auf syphilitischem Boden vorkommt, wie sie Oppolzer (107), Frerichs (48), Goodridge (54), Andrew Fagge (37), Lewin (85), Pedicini (111), Triis (140), Engel-Reimers (37) und andere, bei Syphilitikern beschrieben. Es ist schwer zu erweisen, dass hier ein innerer Konnex herrscht.

Mit den beiden syphilitischen Prozessen der Leber, der gummösen und cirrhotischen, verbindet sich häufig eine Entzündung der Serosa, eine ungleichmässige, stellenweise zu dicken sehnenartigen Schwarten führende Perihepatitis. Diese bewirkt dadurch auch Verwachsungen — handelt es sich hier doch um eine lokale fibröse Peritonitis — mit den umliegenden Organen, wie besonders mit dem Zwerchfell oder vom vorderen und unteren Rand aus mit Kolon, Magen etc., wodurch naturgemäss Motilitätsstörungen der Organe entstehen können. In ganz seltenen Fällen soll diese Perihepatitis der Hepatitis auch vorangehen, bezw. stärker als diese entwickelt sein können (Lande, Chvostek (23)).

Sehr wichtig sind naturgemäss die Folgen der Lebergummata und syphilitischen Cirrhose, die wie die jeder Lebererkrankung in der Trias. Ikterus, Ascites, Milztumor bestehen können. Dazu kommen Störungen im Magen-Darmgebiet. Infolge der Pfortaderkreislaufstörungen und Thromben kommt es zu Katarrhen des Magen-Darmes, zu Blutungen, Erosionen und Varicen, die platzen können.

Mit Recht weist Neumann daraufhin, dass, ebenso wie sich die verschiedenen syphilitischen Prozesse in der Leber selbst meist kombinieren, auch neben Gummata der Leber zumeist solche anderer Organe

sich finden, so dass sich gerade hierdurch die Krankheitserscheinungen und so auch die oben genannten Symptome in sehr verschiedener Weise gestalten und kombinieren.

Sehr viel ist über den Ikterus bei Syphilis geschrieben worden. Nach Neumanns Darstellung haben ihn alte Autoren, wie Paracelsus, Matthiolus (98) schon wahrgenommen, Hibiero Sanchez zuerst mit Bestimmtheit einen Konnex mit der Syphilis angenommen, Ricord (121), Gubler (60), Lancereaux (78), Cornil, Mautiac und viele andere sich mit ihm beschäftigt. Jullien fand ihn nur in 1/6 der Fälle; auch Neumann hält ihn für relativ selten.

Bei ausgesprochener Lebererkrankung im tertiären Stadium ist er ja sehr leicht zu erklären, nicht so im Frühstadium, das zudem seltener anatomischer Untersuchung zugänglich ist. Gubler (60) bezieht den Ikterus auf ein Exanthem der Gallenwege, Mauriac und ebenso Joseph (72) auf die Gallenwege einengende Wucherungen und Desquamationen in diesen selbst, ähnlich später Schröder (124), der eine Entzündung der Gallenwege auf das „Syphilisbakterium" bezieht. Auch Senator (126) und Thümel (136) denken an entzündliche Reizungen der Gallenwege etc. Am besten begründet sind wohl folgende drei Anschauungen, zunächst Ikterus infolge paradoxer Tätigkeit der Leberzellen, so dass die Galle nun auch in die Gefäss- und Lymphgefässbahnen gelangt (Minkowski, Liebermeister (86); ferner als Folge eines Katarrhs des Duodenum mit Verschluss bezw. Einengung des Ductus choledochus (z. B. von Bäumler (4) betont) und vor allem bei Kompression dieses Ganges, wie sie Lancereaux, Cornil, Quincke annimmt und Engel-Reimers (und ähnlich Otto (109) und Lubinoff [91]) in drei obduzierten Fällen auf geschwollene, veränderte Lymphdrüsen direkt beziehen konnte. Auch Neumann gibt diese Entstehungsmöglichkeit zu, vermisste aber bei Sektionen — er erwähnt in seinem Buche 13 Fälle von Ikterus bei frühzeitiger Syphilis aus 3 Jahren und fand darunter ebenso wie Fournier (47), weit mehr Frauen als Männer — diese geschwollenen portalen Lymphdrüsen häufig, dagegen glaubt er in vielen Fällen Wucherungen der Gefässe, welche die Gallengänge komprimieren, für den Ikterus verantwortlich machen zu können. Ferner teilt Neumann den Sektionsbefund eines hierher gehörigen Falles mit, in dem sich (nach Kolisko) eine schwere, akute degenerative Veränderung der Leber und als Folge dieser regenerative Neubildung von Lebersubstanz in Form adenomatöser Knoten fand. Der Ikterus könnte also auch mit solchen an akute gelbe Leberatrophie erinnernden Leberveränderungen bezw. deren Folgen zusammenhängen — ob diese selbst aber direkt auf die Syphilis zu beziehen ist, bleibt eben die Frage. Für alle Fälle ist also der Konnex zwischen Ikterus und rezenter Syphilis noch nicht geklärt.

Dass sich die amyloide Degeneration ganz besonders häufig in der Leber findet, ist allgemein bekannt und soll hier nur erwähnt werden.

Speicheldrüsen (Pankreas).

Literatur.

1. Chvostek, Wiener med. Wochenschr. 1877.
2. Demel, Gazz. degli osped. 1895. Nr. 140.
3. Drozda, Wiener med. Presse 1880.
4. Fournier, Annales de Dermat. 1875/76. pag. 81.
5. v. Hansemann, Nothnagels Spez. Path. u. Ther. Bd. 18. II. 1898.
6. Kaposi, Syphilis S. 272.
7. Koschel, Inaug.-Dissert. Berlin 1898.
8. Lancereaux, Traité.
9. Lancereaux-Verneuil-Robin, Bull. Soc. anat. 1855. pag. 26.
10. Lang, Syphilis.
11. Orth, Lehrbuch S. 624.
12. Oser, Zeitschr. f. klin. Med. 1894. Bd. 26. S. 191.
13. Rokitansky, Path. Anat. Bd. III. S. 254.
14. Schlangenhaufer, Archiv f. Derm. Bd. 59. Heft 3.

14a. Derselbe, L'Union méd. 1895.

14b. Derselbe, Archiv f. Derm. Bd. 31. S. 43.

15. Tahouchesco, Presse méd. 8. X. 1899.
16. Thorel, Virchows Archiv Bd. 158. p. 271.
17. Verneuil, Gaz. des hôpit. 1875. pag. 1158.

Speicheldrüsen (Pankreas).

Hier sind syphilitische Veränderungen nur selten beschrieben worden. Es handelt sich auch hier teils um grössere oder kleinere Gummata, teils um Schwielen, welche entweder als Endstadien einer entzündlichen mehr diffusen Infiltration oder eines gummösen Prozesses aufzufassen sind. Letztere haben nichts an und für sich Charakteristisches, und können nur an Resten gummösen Gewebes oder an der Hand syphilitischer Veränderungen anderer Organe in ihrer syphilitischen Natur erkannt werden. Die literarischen Mitteilungen sind äusserst spärlich.

Schwellung der Submaxillaris (und Parotis) erwähnt schon Virchow. Lancereaux (8) fand sie geschrumpft, von hartem Bindegewebe durchsetzt. Orth (11) schreibt, dass ihm „ein Fall von Syphilom, der Submaxillaris bekannt“ sei. Fournier (4) beobachtete eine Geschwulst der Glandula submaxillaris; Verneuil (17) hielt eine solche für syphilitisch. Auch Kaposi (6) sah diese Drüse öfters zu grossen derben Tumoren anschwellen.

Neumann beschreibt einen Fall, in dem eine gummöse Veränderung der Sublingualis vorlag und gleichzeitig eine solche der Blandin-Nuhnschen Drüse, wohl der einzig bekannte Fall syphilitischer Erkrankung letzterer.

Am relativ häufigsten sind von den Mundspeicheldrüsen syphilitische Veränderungen der Parotis bekannt gegeben worden.

Lang (10) erwähnt drei solcher Fälle; in einem Falle war die eine Parotis fast vollkommen zerstört, die andere, in welcher gummöse Veränderungen vorhanden waren, hatte zu einer Speichelfistel geführt. Auch Kaposi (6) sah die Parotis öfters verändert. Neumann berichtet über vier Fälle, in denen die Parotis ergriffen war und zwar auch schon im Frühstadium.

Die Gummata der Speicheldrüsen ulzerieren offenbar schnell.

Etwas genauer bekannt und häufiger sind die syphilitischen Affektionen des Pankreas, aber doch auch sehr selten. Auch hier sind gummöse und sklerotische bekannt, letztere eventuell als Endstadium der ersteren.

Rokitansky (13) hat sie zuerst hervorgehoben, Lancereaux (8) im Pankreas öfters Indurationen und ausserdem in einem Fall zwei Gummata (neben solchen anderer Organe) gefunden, die Verneuil (17) und Robin histologisch als solche bestätigten. Chvostek (1) und Drozda (3) beobachteten Schwielen vielleicht syphilitischer Natur. Neumann erwähnt einen ähnlichen Fall aus den Sektionsprotokollen des Allgemeinen Wiener Krankenhauses von 1895. Oser (12) wie v. Hansemann (5) zitieren nur drei Fälle syphilitischer Pankreaserkrankung aus der Literatur (Oser unter 188 Pankreasaffektionen). Neumann glaubt wohl mit Recht, dass man auch hier im Pankreas den Prozess von der Adventitia der Gefässe ableiten kann. Ebenso erwähnt Tatouchesco (15) Gefässveränderungen.

Genau beschrieben sind im Pankreas nur 3 Fälle syphilitischer Erkrankung, nämlich von Schlagenhaufer (14) 2 Fälle und einen von Thorel (16).

Schlagenhaufers (14) erster Fall ward 1895 mitgeteilt. Ausser anderen syphilitischen Veränderungen fand sich im Pankreaskörper ein Gummi und im übrigen schwielige Pankreatitis.

Mikroskopisch bestätigte sich der Gummiknoten und es fanden sich in das Bindegewebe eingestreut zahlreiche miliare Gummata in verschiedensten Entwickelungsstadien. Die Gefässe boten Adventitia- und Intimawucherung dar.

Im Thorelschen (16) Fall fand sich neugebildetes Granulationsgewebe, ferner kleinere miliare Gummata mit zentraler Nekrose, sowie schwieliges Bindegewebe. Nur minimale Reste von Drüsengewebe waren noch erhalten. Es fanden sich starke Venenveränderungen, teils von der Media, teils von der Intima ausgehend, die Arterien waren weniger

regelmässig verändert. Für spezifisch hält er diese den Riederschen Venenveränderungen entsprechenden Bilder nicht.

Neuerdings teilte Schlagenhaufer (14b) noch einen Fall mit, in dem sich neben anderen syphilitischen Veränderungen eine Affektion des Pankreas fand, die makroskopisch als Karzinom auf luetischer Basis angesehen wurde. Mikroskopisch handelte es sich nicht um Karzinom, sondern nur um Syphilis, teils gummöser, teils indurativer Natur. Die Venen waren auch in diesem Fall verändert.

Bei Luetikern ist öfters Diabetes festgestellt worden. Ob hier aber ein Konnex besteht, speziell eine Pankreaserkrankung vorliegt, ist um so weniger sicher, als auf diesem Gebiete ja die Ansichten überhaupt noch keineswegs eindeutig sind.

11. Harnorgane.

Literatur.

1. **Audry**, Journ. de mal. cutan. et syph. 1901. pag. 376.
2. **Bach**, Inaug.-Dissert. Strassburg 1893.
3. **Bamberger**, Volkmanns Sammlung klin. Vortr. Nr. 173.
4. **Barthélemy**, Bull. méd. de Paris 1887. pag. 395.
5. **Beer**, Bindesubstanz d. Niere etc. 1859. S. 65 und Eingew.-Syph. 1867. S. 133.
6. **Bergh** s. Virchow-Hirschs Jahresber. 1867. II. S. 566.
7. **Birch-Hirschfeld**, Lehrbuch d. pathol. Anat. 1887. S. 697.
8. **Boukkieff**, Étude sur les nephrit. syph. précoc. Paris 1889.
9. **Bowlby**, Lancet 20. III. 1897. Arch. f. Derm. Bd. 50, pag. 310.
10. **Burkmann**, Deutsche med. Wochenschr. 1880.
11. **Chvostek**, Wiener med. Wochenschr. 1876/77. Nr. 33.
12. **Cornil et Brault**, Étude sur la pathog. du rein. Paris 1884.
13. **Darier**, Ann. de Dermat. 1893. pag. 849.
14. **Delamere**, Gaz. des hôpit. 1900. pag. 425.
15. **Descont**, De l'alb. surven. dans le cours des accid. second de la Syph. Paris 1878.

15a. **Derselbe**, Union méd. 1893.

16. **Drysdale**, Brit. med. Journ. 1879.
17. **Ehrlich, P.**, Deutsche med. Wochenschr. 1887. S. 224.
18. **Elsenberg**, Archiv f. Derm. 28. S. 249.
19. **Erdheim, J.**, Wiener med. Wochenschr. 1902. S. 455, 514, 562.
20. **Etienne**, Soc. franç. de Dermat. etc. 1895. Juli.
21. **Fiorani**, Giorn. ital. de mal. ven. 1888.
22. **Follin**, Zit. bei Lancereaux. pag. 233.
23. **Fordyce**, Journ. of cutan. and genito-urin. dis. 1897. April.
24. **Gordon**, Med. times and Gaz. 1870.
25. **Mc Gowan**, Journ. of cut. and genit. diseases 1901. pag. 360.
26. **Greene**, Journ. of cut. and genito-urin. dis. 1898. Jan.
27. **Greenfield**, Tr. of path. soc. 1870.
28. **Guiol**, Essai sur l'album. syph. Paris 1867.
29. **Hadden**, Tr. of path. soc. 1885/86. Bd. 37. pag. 301.
30. **Haupt**, Inaug.-Dissert. Berlin 1904.
31. **Hoffmann, E.** und **Salkowski**, Berliner klin. Wochenschr. 1902. S. 190.

32. Huber, F., Arch. d. Heilk. 1878. S. 425.
33. Israel, J., Berliner klin. Wochenschr. 1877. S. 346.
34. Justus, Pester med.-chir. Presse 1892. S. 1079.
35. Kubierschke, Inaug.-Dissert. Berlin 1896.
36. Karvonen, Nierensyphilis. Berlin 1901. S. Karger.
37. Key, Hygiea 1877.
38. Klebs, Handbuch I. 2. 1876. S. 648. Arch. f. spez. Path. u. Pharm. 1879. S. 161.
39. Lancereaux, Gaz. hebd. de méd. et de Chir. 1864.
39a. Derselbe, Journ. de mal. cut. et syph. 1893. pag. 55.
40. Lehzen, Zeitschr. f. klin. Med. 1888. S. 307.
41. Leroy, Arch. génér. de méd. 1890. pag. 257.
42. Lewin, Charité-Annalen 1874. S. 625.
43. Mauriac, Arch. génér. de méd. 1886. pag. 385.
44. De Margouliès, Ann. des malad. de orgenito-urin. 1902. pag. 385.
45. Morgagni, Epist 42. art. 2.
46. Moskovits, Ungar. med. Presse 1901. Nr. 1.
47. Murri, Allg. Wiener med. Zeitschr. 1885. S. 292.
48. Négel, Thèse de Paris 1882.
49. Paci, Gaz. d. osped. 1897.
50. Pauly, Intern. Zentralbl. f. Phys. u. Path. d. Harn- u. Sexualorgane. 1889. Heft 4.
51. Perroud, Gaz. méd. de Lyon 1867.
52. Planer, Wiener med. Presse. 1900. Nr. 36.
53. Pliege, Med. Presse 1896.
54. Proksch, Archiv f. Dermat. 1899. Bd. 48. S. 221.
54a. Derselbe, Arch. f. Derm. 1879. Bd. 11. S. 555.
55. Roger, Traité des maladies des reins Paris 1840.
56. Rotky, Wiener klin. Rundschau 1902. S. 322.
57. Schuchter, Wiener med. Blätter 1887.
58. Schumacher, Inn. Kongr. Wiesbaden 1884. S. 357.
59. Seiler-Birch-Hirschfeld, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1881. S. 606.
60. Sigmund, Österr. Zeitschr. f. prakt. Med. 1858.
61. Spiess, Inaug.-Dissert. Berlin 1877.
62. Spillmann, Mèm. de la soc. de méd. de Nancy 1880.
63. Stepler, Wiener klin. Wochenschr. 1900. Nr. 43.
64. Sterling, Gazeta lekarska 1903. Nr. 27—36.
65. Störk, Wiener klin. Wochenschr. 1901. S. 958.
66. Tarnowsky, Vortr. über ven. Krankheiten. Berlin 1872. S. 199.
67. Thorndike, Boston med. and surg. Journ. 6. II. 1896.
68. Tommasoli, Arch. ital. di clin. med. 1888.
69. Traube, Deutsche Klinik 1859. S. 6.
70. Treadwell, Boston med. and surg. Journ. 1869.
71. Vidal de Cassis, Traité des mal. vénér. Paris 1853. pag. 169.
72. Virchow, Verhandl. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg 1852. S. 366.
73. Voillemier, Zitiert bei Tarnowsky, S. 205.
74. Vulpian, Chir. méd. de l'Hôpit. de la Charité. Paris 1879. pag. 291.
75. Wagner, E., Archiv d. Heilk. 1863. S. 440 und Deutsches Archiv f. klin. Med. 1880. S. 94.
75a. Derselbe, Münchn. med. Wochenschr. 1902. S. 2073 u. 2150.
76. Waldvogel, Deutsche med. Wochenschr. 1902. S. 788.
77. Weigert, Volkmanns Sammlung klin. Vortr. Nr. 162.
78. Welander, Nordsk. med. Ark. 1891. Bd. 23 und Archiv f. Derm. 1896. S. 327.
79. Zamfirescu, Spitalnul. 1901. pag. 413.

Die ersten Beobachtungen über Nierensyphilis sind in alter Zeit verzeichnet von Valsalva und sodann auch hier vom grossen Morgagni (45). Blackall und Wills, welche später wieder auf Ähnliches hinwiesen, bezogen die Veränderungen nicht auf die Lues, sondern auf das Quecksilber.

Die modernen Kenntnisse von den syphilitischen Nierenveränderungen beginnen mit Rayer, welcher mit Albuminurie verlaufende Nierenaffektionen auf konstitutionelle Syphilis bezog. Vermehrt wurden die Kenntnisse besonders von Virchow (72), welcher schon die noch geltende Einteilung in interstitielle, partielle, einfache und in gummöse Nephritis aufstellte, sodann von E. Wagner (75), Beer (5), Lancereaux (39), Cornil (12), Klebs (38) und vielen anderen.

Unter den Symptomen wäre hier zunächst Albuminurie zu erwähnen, welche bei frischer Syphilis sich vorfindet. Das anatomische Substrat, welches in Nierenparenchymatrophien und Entzündungen oder auch in Veränderungen der Gefässe bestehen könnte, ist nicht bekannt. Ebensowenig ist die sogenannte paroxysmale Hämoglobinurie (welche nach Pliege (53) zu $^{2}/_{3}$ Syphilitiker befällt) für Lues irgendwie charakteristisch.

Im übrigen können wir die Nierensyphilis wiederum in eine einfache, entzündliche und eine gummöse Form einteilen. Im ganzen ist anatomisch sichere Syphilis der Niere selten. Unter dieser überwiegt eine nicht direkt syphilitische Veränderung, sondern nur auf die Syphilis als Grundursache zu beziehende Erkrankung — die amyloide Degeneration bedeutend.

Spiess (61) fand 147 syphilitische Nierenaffektionen in den Sektionsprotokollen der Charité, davon 42 mal Amyloidniere und nur 7 mal Nephritis gummosa. Bamberger (3) nahm in 69 Fällen von Morbus Brightii Syphilis als Ursache an. E. Wagner (75) fand unter 63 Fällen Amyloidniere 35 mal, sichere Gummata nur in 2 Fällen und Nierenatrophien und Indurationen weit häufiger.

Von manchen Seiten werden die einfachen Nephritiden noch in parenchymatöse und interstitielle Formen eingeteilt, während nach anderer Anschauung wohl auch hier wie bei anderen Nephritiden diese Formen nur verschiedene Stadien darstellen, indem der Prozess stets mit Parenchymatrophien (der sogenannten parenchymatösen Nephritis) beginnt und sich dann eine eigentliche Entzündung — der sogenannten interstitiellen Nephritis entsprechend — anschliesst. Wenn irgendwo, so ist doch aber hier bei der syphilitischen Nephritis anzuerkennen, dass hier auch ohne grössere Parenchymveränderung eine interstitielle Wucherung sehr frühzeitig auftreten könnte, die von typischen Gefässveränderungen ihren Ursprung nähme. Von dieser werden allerdings wohl zu allererst gerade in der Niere auch schon Parenchymveränderungen abhängen.

Parenchymatöse Veränderungen, welche auf die Toxine zu beziehen sind und manchmal schon in der Frühperiode der Syphilis auftreten, sind im ganzen selten, doch sind solche z. B. von Virchow (72), Beer (5), Wagner (75), Vulpian (74), Burkmann (10), Boukkueff (8), Tommasoli (68), Descont (15), Etienne (20), Kubierschke (35) (zum Teil zitiert nach Neumann) und anderen beschrieben worden. Die Herde sitzen in der Rinde oder der Mark-Rindengrenze. Die Veränderungen der Epithelien — hyaline, fettige und körnige etc. Degeneration, und Nekrose — der Glomeruli, Gefässe, die Zylinder etc. haben keineswegs etwas für Syphilis Charakteristisches. Eine hämorrhagische Form hat Paci mitgeteilt. Es kann sogar auf Grund solcher Veränderungen zu Urämien kommen (Vulpian, Burkmann [10]).

Auch die wirkliche einfach interstitielle Nephritis ist nur dann charakteristisch, wenn noch gummöse Prozesse daneben vorhanden sind, sonst nicht, doch werden eine grössere Reihe von Fällen wohl mit Recht auf Lues bezogen. Es kommt zu Rundzelleninfiltrationen, die in Bindegewebe übergehen und somit zu Narben werden. Diese sitzen meist sehr unregelmässig über die Niere — und ungleichmässig in beiden Nieren — verteilt. Die Einseitigkeit gerade syphilitischer Nierenaffektionen betont Greene (26). Fordyce (23) hatte Gelegenheit, einen frischen Fall anatomisch zu untersuchen und fand die Niere ganz der Scharlachnephritis entsprechend. Die Atrophien des Drüsenparenchyms und der Glomeruli und deren Veränderungen, die Beschaffenheit des Bindegewebes etc. sind die gleichen wie bei Nephritis überhaupt. Nach Neumann sollen die Glomeruli in auffälliger Menge verödet von festem Bindegewebe umgeben in kleine Zysten verwandelt gefunden werden.

Wie bei anderen Nephritisformen ist auch hier die Rindensubstanz vorzugsweise befallen. Auch bei dieser syphilitischen Entzündung scheinen endarteritische und periarteritische Prozesse im Vordergrund zu stehen z. B. im Falle Elsenbergs (18). Wie an anderen Organen kombiniert sich auch hier diese Narbenbildung häufig mit Gummata oder mit Amyloiddegeneration.

Ein grosser Teil solcher tiefer Narben verdankt nun, wie auch Orth betont, nicht dieser einfachen Entzündung, sondern vorausgegangenen echten Gummata ihre Entstehung.

Diese Gummata, welche, wie z. B. auch Gram betont, die einzig gut charakterisierte syphilitische Affektion der Niere sind, werden im ganzen selten gefunden, sie sind meist nicht gross aber oft multipel (z. B. in den Fällen Wagners [75], Keys [37] und Cornils [12]).

Ihr Bau ist der der Gummata überhaupt. Nach Orth und Neumann sitzen sie meist in der Rinde.

Solche Gummata der Nieren wurden u. a. beschrieben von Virchow (72), Beer (5), Cornil (12), E. Wagner (75), Treadwell (70), Bamberger (3), Greenfield (27), Chvostek (11), Klebs (38), Key (37), Spiess (61), Welander (78), Huber (32), Seiler (59), Birch-Hirschfeld (7), Bowlby (9), Erdheim (19) etc. Im Falle Bowlbys (9) war die ganze Niere gummös verändert und wog über ein Pfund.

Ausser den Narben, welche aus Gummata oder aus entzündlichen Zuständen hervorgehen, können solche auch indirekt auf Syphilis beruhen als Folgezustände syphilitisch veränderter grosser Gefässe. So entsinne ich mich eines Falles, den ich in Frankfurt gesehen, in dem eine Niere so hochgradig atrophisch war, dass man fast an Hypoplasie denken konnte; die zuführende Arterie war hochgradigst verändert und verengt. Dies und somit der ganze Prozess ward von Geheimrat Weigert (77) mit grösster Wahrscheinlichkeit auf Syphilis bezogen. Auch in seiner bekannten Nephritisabhandlung erwähnt Weigert zwei solcher Fälle von Schrumpfung bei Syphilis mit Veränderungen der Gefässe. Eine ganz entsprechende Nierenschrumpfung habe ich erst jüngst seziert. In zwei von sechs Fällen von syphilitischer Nierenschrumpfung, die Wagner (75) beschrieb, war die Arterie befallen. Key (37) beschreibt einen Fall partieller Atrophie und auch Orth erwähnt das Vorkommen solcher bei Lues.

Die Folgen der Nephritiden etc. sind die gewöhnlichen.

Die gerade auch in der Niere so häufige Amyloiddegeneration soll hier nur gestreift werden.

Die letzten grossen die Nierensyphilis zusammenfassenden Arbeiten sind wohl die in polnischer Sprache erschienene von Sterling (64) und vor allem die Monographie von Karvonen (37).

Von den Nebennieren ist bei erworbener Syphilis nur anzugeben, dass die Amyloidentartung hier keineswegs selten ist. Ferner, dass interstitielle Veränderungen angenommen werden und in seltenen Fällen, so von Birch-Hirschfeld (7) und Gordon (24) Gummata hier gesehen wurden.

Auch von der Ureteren-Syphilis ist nichts Wesentliches bekannt. Procksch (54) stellte die spärlichen und unsicheren Mitteilungen über diese aus der Literatur zusammen. Er hält wenigstens einen Fall von Hadden (29) für einwandfrei. Auch Lues der Harnblase ist sehr selten. Geschwüre, die hier vorkommen, sind nach Orth hauptsächlich dem weichen Schanker zuzurechnen.

Schwieliges Gewebe fand in Blase und Urethra Virchow, syphilitische Geschwüre sollen hier im Falle Tarnowskys (66) vorge-

legen haben. Follin (22) beschrieb ein Gummi der Harnblase, das Kaposi anzweifelt, dessen gummöse Natur Lang aber „als keineswegs ausgeschlossen" betrachtet. Neumann bildet einen Gummiknoten der Harnblase ab. Der letztgenannte Autor rechnet noch die Fälle Fioranis, Vidal de Cassis (71) und Spillmanns (62) als zweifelhafte Syphilisfälle hierher. Proksch (54) stellte die Literatur über Syphilis der Harnblase zusammen.

In der Harnröhre kommen weiche und frische Schanker vor, welche zu Stenosen führen können, besonders sitzen sie im vordersten Abschnitt speziell beim Manne, z. T. sind sie von aussen in die Urethra fortgeleitet. Es kommen hier auch Gummata vor, die geschwürig zerfallen. Audry (1) beschrieb ein Gummi und einen aus Plasmazellen bestehenden Tumor, Tarnowsky (66) einen Fall von Syphilis der Urethra, Bergh (6) Gummata zwischen Urethral- und Vaginalschleimhaut. Einen Fall von Striktur der Pars membranacea der Urethra, den er auf Syphilis bezieht, teilt Thorndike (67) mit.

Gehen wir nun über zur Syphilis der Geschlechtsorgane.

12. Männliche Geschlechtsorgane.

Literatur.

1. Astley Cooper, Observ. on the struct. and dis. of the testis. London 1830.
2. Audry, Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 30.
2a. Derselbe, Journ. des mal. cutan. et syph. 1900. pag. 669.
3. v. Baumgarten, P., Verhandl. der Deutschen path. Gesellsch. 1900. S. 107.
3a. Derselbe, Wiener med. Wochenschr. 1900 Nr. 47.
4. Bell, Abhandlg. über den bos. Tripper. Aus dem Engl. übersetzt. Leipzig 1794. Bd. II. S. 103.
5. Bérard, Thèse de concours 1836.
6. Berthole, Union méd. 1868. pag. 57.
7. Boyer, Gaz. méd. de Paris 1840. pag. 753 u. 769.
8. Brissaud, Progr. méd. de Paris 1881. pag. 678.
9. Broca, Gaz. hebd. 1883. pag. 181.
10. Brossard, Arch. génér. de méd. 1884. pag. 267.
11. Bumstead, Pathology and treatment of ven. diseases. Philad. 1870. pag. 617.
12. Chiari, Verhandl. der Deutschen path. Gesellsch., Aachen 1900. S. 116.
13. Cornil, Indép. méd. 1899. Nr. 10.
14. Curling, A practic. treatm. on the diseas. of the testis and of the sperm. cord. and scrot. London 1878.
15. Delagaye, Thèse de Lyon 1896.
16. Dieulafoy, Clin. méd. de l'Hôtel-Dieu de Toulouse. 1859.
17. Dron, Arch. génér. de méd. 1863. pag. 513 u. 720.
18. Duhot, Annales policlin. centr. 1903. Juin.
19. Durand, Journ. des malad. cut. 1896.
20. Federmann, Virchows Archiv 1901. Bd. 165.
21. Fränkel, E., Mitteilgn. aus den Hamburger Staatskrankenanst. 1905. IX, 2.
22. Fränkel, M., Inaug.-Dissert. Kiel 1905.

23. Fournier, Sarcocèle syph. Paris 1875.
23a. Derselbe, L'Union méd. 1892. pag. 13.
24. Goldenberg, Journ. of cutan. dis. 1901. März.
25. Guizzetti, Archiv f. Derm. Bd. 75. S. 227.
26. v. Hansemann, Verhandl. d. path. Gesellsch., Aachen 1900. S. 117.
27. Henoch, Deutsche Zeitschr. f. prakt. Med. 1877.
28. Hildebrand, Inaug.-Dissert. Halle 1895.
29. L'Honneur, Bull. Soc. anat. 1856. pag. 12.
30. Huber, F., Deutsches Arch. f. klin. Med. 1869. S. 104.
31. Hurtado, Gaceta med. Mexico 1891. pag. 243.
32. Jullien, Malad. vénér. 1886. pag. 997.
33. Kaufmann, Lehrb. der spez. path. Anat.
34. Kirmisson, Arch. f. Dermat. 1886. S. 681.
35. Kocher, Handbuch der allg. u. spez. Chir. von Pitha u. Billroth 1887. III, 2. S. 293.
36. Lancereaux, Traité 1866.
37. Lanzillo, Il fungo sifil. del testic. Napoli, F. Grammi. 1892.
38. Lesser, Münchn. med. Wochenschr. 1904. Nr. 12.
39. Lewin, G., Deutsche Klinik 1861. S. 366. Berliner klin. Wochenschr. 1876.
39a. Derselbe, Diskuss.-Bemerkung. Berliner klin. Wochenschr. 1891. S. 428.
40. Lubarsch, Verhandl. der path. Gesellsch., Aachen 1900. S. 118.
41. Malassez et Reclus, Arch. de Phys. 1881. S. 946.
42. Mantegazza, Giorn. ital. de mal. ven. et d. pelle 1891. Nr. 3.
43. Melle, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle 1897. pag. 152, 294, 401.
44. La Mensa, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle. Bd. 33. pag. 566.
45. De Méric, Lancet 1859. I. pag. 285.
46. Nélaton, Annales des mal. de la peau 1851. pag. 218.
46a. Derselbe, Gaz. des hôpit. 1852.
46b. Derselbe, Élém. de path. Chir. 1859. pag. 545.
47. Nepreu, zit. bei Reclus.
48. Orth, Verhandl. der path. Gesellsch., Aachen 1900. S. 115.
48a. Derselbe, Lehrb. der spez. Path. u. Anat. II, 1.
49. Pascalis, Thèse de Paris 1884.
50. Pinnér, Berliner klin. Wochenschr. 1884. S. 655.
51. Pollard, Brit. med. Journ. 1885. I. pag. 783.
52. Ponfick, Verhandl. der path. Gesellsch., Aachen 1900. S. 117.
53. Reclus, Bull. de la Soc. anat. de Paris 1881. pag. 490.
53a. Derselbe, Thèse de Paris 1882. Progr. méd. 1882. pag. 287.
54. Ricord, Traité 1838.
54a. Derselbe, Bull. génér. de thér. 1840. pag. 218.
54b. Derselbe, Gaz. des hôpit. 1845. pag. 512 u. 577.
54c. Derselbe, Journ. de Chir. de Malgaigne 1843. pag. 161.
55. Rohmer, Thèse de Paris 1883.
56. Rohrbeck, Inaug.-Dissert. Berlin 1888.
57. Rokitansky, Lehrbuch III. S. 392.
58. Rollet, Arch. génér. de méd. 1861.
58a. Derselbe, Traité des mal. vénér. 1865.
59. Rosenthal, O., Berliner klin. Wochenschr. 1891. S. 428.
60. Schmaus, Grundriss der path. Anat. 1904. S. 691.
61. Schareck, St. Petersburger med. Wochenschr. 1885. S. 435.
62. Simmonds, Verhandl. der path. Gesellsch., Aachen 1900. S. 119.
63. Tartora, La sifilide dei testicoli nel suo nuzio, nelle sue fasi ed evoluzioni. Napoli 1889.
64. Terrillon, Progr. méd. 1878.

65. Terrillon et Malassez, Gaz. des hôpit. 1881. Nr. 21.
66. Verneuil, Bull. Soc. anat. 1856.
67. Venot, Thèse de Paris 1858.
68. West, Dublin quarterly Journ. of med. sc. 1859. pag. 323.
69. Wilks, Tr. of path. Soc. Bd. 10. pag. 210 und Bd. 12. pag. 216.
69a. Derselbe, Guy's Hosp. reports S. III. t. IX. pag. 55.
70. v. Zeissl, Arch. f. Dermat. 1875. S. 137.
70a. Derselbe, Wiener med. Presse 1876. Bd. XVII. Nr. 41, 42.
70b. Derselbe, Allg. Wiener med. Zeitung 1882. S. 65.
70c. Derselbe, Wiener med. Blätter 1883.

Schon sehr frühzeitig wurden syphilitische Erkrankungen des Hodens angenommen, doch mögen diese, da ja zur Zeit Hunters nicht zwischen Lues und Gonorrhoe getrennt wurde, zur letzteren gehört haben. Bell (4), der jene als zwei wesensverschiedene Krankheiten erkannte, schilderte aber schon sehr scharf diejenigen Formen, welche der Syphilis zugehören, so dass Lang bemerkt, dass diese Beschreibung noch heute mit nur geringer Modifizierung als mustergültig gelten darf.

Ricord (54) und vor allem wieder Virchow haben auch anatomisch die Grundlage geschaffen. Auch im Hoden unterschied letzterer schon, wie wir dies auch heute noch tun die syphilitische einfache und die gummöse Orchitis. Dazu kommt noch die Periorchitis. Virchow weist auf die Analogie mit der Leber hin. Unter den Autoren, welche die Syphilis der Hoden behandelten, nenne ich zudem noch: Astley, Cooper (1), Bérard (5), Boyer (7), Curling (14), Venot (67), L'. Honneur (29), West (68), Wilks (69), Dieulafoy (16), Nélaton (46), De Méric (45), Rollet (58), Dron (17), Bertholl (6), Lancereaux (36), Zeissl (70), Terrillon (64), Lewin (39), Brissaud (8), Melassez-Reclus (41), Rohmers (55), Kocher (35), Langhans, Kirmisson (34), Rohrbeck (56), Audry (3), Mantegazza (42), Cornil (13), v. Baumgarten (3), Federmann (20) etc.

Bei der syphilitischen Orchitis ist die Oberfläche gewöhnlich mit ergriffen; die Albuginea ist verdickt, zeigt Verwachsungen oder weist Knoten auf — Periorchitis. Das Bindegewebe im Hoden ist in Form von Streifen stark verdickt, welche sich im ganzen Hoden oder in einem Teil dieses finden, und mit der Tunica albuginea und den Septa des Hodens zusammenhängen. Es kann auch zu sehr breiten Schwielen kommen, auch das intertubuläre Bindgewebe und das der Kanälchenwandungen nimmt an der Wucherung Teil. Durch diese Einlagerung ist der Hoden zunächst gross, später wird er durch Schrumpfung des sklerotischen Bindegewebes klein. Die Hodenkanälchen sind klein, atrophisch, zeigen oft alle möglichen Veränderungen, weisen Pigmente und Fett auf (Kocher [35]) und veröden zum Schluss ganz (Cornil (13), Malassez-Reclus (41), Rohmer [55]). So kann der ganze Hoden schwielig entarten. Er erscheint jetzt klein, hart mit gerunzelter Oberfläche stark deformiert. Die Blutgefässe sind, wie meist bei syphili-

tischen Affektionen, verändert, besonders die Kapillaren und zwar ganz besonders in ihrer Adventitia. Malassez und Reclus (41), sowie Langhans betonen diese Veränderungen besonders.

Diese Orchitis fibrosa hat deutliche Unterscheidungsmerkmale gegen die Tuberkulose. Erstere beginnt im Nebenhoden, letztere im Hoden selbst. Erstere hat weit mehr Neigung zur Erweichung. v. Baumgarten betont noch und ebenso Orth (48) und Federmann (20), dass die Tuberkulose fast ausschliesslich in den Kanälchen beginne (von Virchow ist auch eine primäre interstitielle Hodentuberkulose, aber fast nur bei ganz jungen Knaben mit allgemeiner Miliartuberkulose gefunden worden) der syphilistiche Prozess dagegen im interstitiellen Gewebe. Ferner gibt v. Baumgarten (8) an, dass die letztgenannte Affektion an dem Epithel der Kanälchen nur Degenerationen, der tuberkulöse Prozess auch Wucherungserscheinungen (Epitheloid- und Riesenzellen) bewirke.

Trotzdem kann die Unterscheidung zwischen syphilitischer und tuberkulöser Orchitis im Einzelfalle sehr schwer, ja fast unmöglich sein. Sehr wertvoll ist hier ein weiteres Unterscheidungsmerkmal, auf das Orth (48) und sein Schüler Federmann (20) sowie Lubarsch (40) zuerst hingewiesen. Im tuberkulösen Herd schwinden die elastischen Fasern sehr schnell und vollständig, in dem syphilitischen Herd, ja selbst im nekrotischen Gummiknoten bleiben sie erhalten oder sind sogar vermehrt. Ähnliches findet sich ja auch in anderen Organen z. B. der Lunge, wenigstens was den tuberkulösen Prozess anbelangt.

Der tuberkulöse Knötchenprozess ist intratubulär und führt so zu schnellem Schwund der elastischen Wand. Der syphilitische Prozess ist interstitiell, daher bleibt die elastische Wand in ihrer Gesamtheit erhalten. Auch spezifisch chemische Noxen tragen zu diesem Unterschied bei (Federmann). Federmann (20) stellte bei der interstitiell-fibrösen Orchitis an den elastischen Fasern noch besondere Verklumpungserscheinungen fest, die bei Tuberkulose nicht vorkommen. Diese schliessen sich an Verödungen der Kanälchen meist unter Auftreten eines hyalinen Ringes, welch letztere Erscheinung nichts Spezifisches hat, sondern bei Tuberkulose die gleiche ist.

Diagnostisch ausschlaggebend ist natürlich ausserdem der letzte und wichtigste Faktor, nämlich das Auffinden von Tuberkelbazillen, im positiven Fall wenigstens, während ja ein negatives Resultat nichts unbedingt gegen Tuberkulose beweist.

Die fibröse Orchitis nun galt, wenn sie auch, wie z. B. Orth, Kaufmann und Schmaus betonen, nichts Spezifisches, pathognomonisches, an sich trägt, doch als ein hauptdiagnostisches Hilfsmittel für Lues und wird meist fast ausschliesslich auf diese bezogen. Dagegen wandte sich nun Chiari (12), der erklärte, dass die Orchitis fibrosa oft nichts mit Syphilis zu tun habe, sondern anderen, wohl sehr oft gonorrhoischen Ursprunges sei. Ihm schlossen sich (in derselben Diskussion zu dem oben zitierten Vortrag v. Baumgartens) ferner an: Ponfick (52), der

ausser Gonorrhöe auch Traumen als ätiologisch wichtig betrachtet, v. Hansemann (26), der die Schwielen auch meist auf gonorrhoische Prozesse zurückführen will, Lubarsch (40), der die Narben auch eventuell für Residuen ausgeheilter Tuberkulose hält, und v. Baumgarten. Simmonds (62) dagegen rechnet die fleckförmige wie diffuse fibröse Orchitis in ihrer überwiegenden Mehrzahl doch zur Syphilis.

v. Hansemann (26) bezeichnete den Ausspruch Chiaris als eine „erlösende Tat".

Zur umgekehrten Ansicht bekannte sich wiederum Lesser (38), welcher die Sektionsprotokolle des Krankenhauses Moabit statistisch bearbeitete. Er fand unter 2979 Sektionen erwachsener Männer die Orchitis fibrosa in 4,5 % der Fälle; in 70,6 % dieser konnte er daneben sichere Zeichen konstitutioneller Syphilis vermerkt finden. Da er nun das „Hepar lobatum", das doch sicher syphilitischen Ursprungs sei, nur in 56,8 % mit sicher syphilitischen Veränderungen anderer Organe vergesellschaftet fand, in den anderen Fällen also das „Hepar lobatum" das einzige Zeichen der Syphilis darstelle, glaubt er dies auch für den Hoden in den restierenden 30 % fordern zu können. Die Gonorrhöe könne, wie er aus statistischen Berechnungen schliesst, nur in exzeptionell seltenen Fällen als Ursache beschuldigt werden. In noch selteneren Fällen kommen neben der Syphilis andere Momente in Frage, nämlich Traumen, eine Parotitis epidemica, Tuberkulose, Influenza und Typhus; sonst ist die Orchitis fibrosa stets syphilitisch und ist, wenn der Nebenhoden unbeteiligt ist und keine besondere ätiologische Anamnese vorliegt, als solche anzunehmen.

Zu einem wesentlich anderen Resultate kamen E. Fränkel (21) und sein Schüler M. Fränkel (22), die neuesten Bearbeiter dieses Themas. Sie führen die Orchitis fibrosa auf eine durch verschiedene Noxen hervorgerufene Schädigung der Samenkanälchenepithelien mit Degeneration und Nekrose dieser und einer konsekutiven Verdickung der Wandbestandteile, besonders der Tunica propria zurück. So veröden die Lumina der Samenkanälchen. Daneben kommt es zur Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes als rein kompensatorischem Vorgang. Auch die elastischen Fasern erfahren eine Verdickung; die Gefässe sind nicht hervorragend oder einheitlich verändert. Diesen Prozess, den Fränkel sinngemäss als Spermatoangitis obliterans fibrosa zu benennen vorschlägt, hält er nun für keineswegs spezifisch und vertritt ebenfalls die Ansicht, dass er „in der Mehrzahl der Fälle nichts mit Syphilis zu tun" hat. Fränkel fand nur in einem unter zwanzig Fällen an anderen Körperteilen sicher syphilitische Affektionen, nur in drei Fällen lagen klinisch Verdachtsgründe (Anamnese) auf Lues vor. Also nur in 20 % der Fälle wäre Syphilis als ursächliches Moment anziehbar, ja in drei von

diesen vier Fällen, in denen Syphilis vorlag, kamen auch noch andere Krankheiten dazu, die ätiologisch beteiligt sein konnten. Sechs von Fränkels zwanzig Fällen hatten die Schwielenbildung beiderseits, also auch das entscheidet nicht für Syphilis. Zu den für die sogenannte Orchitis fibrosa ätiologisch wichtigen Momenten rechnet Fränkel ebenfalls die Gonorrhöe und Tuberkulose, ferner den Gelenkrheumatismus und auf chronische Intoxikationen zurückzuführende Erkrankungen, wie chronischen Alkoholismus eventuell Bleiintoxikation, Trichinose etc. Vielleicht ist hier auch die Varicocele wichtig, und eventuell könnten Röntgenstrahlen dieselben Folgen haben, vielleicht auch höheres Alter dazu disponieren.

Die Frage ist, wie aus alledem hervorgeht, keineswegs abgeschlossen. A priori hat die Fränkelsche Auffassung sehr viel Wahrscheinlichkeit für sich und liegt, besonders aus allgemein-pathologischen Gründen jedem, der an Weigerts primäre Schädigungstheorie glaubt, nahe. Bei der Niere ward ja schon Ähnliches angedeutet. Auffallend kontrastieren die verschiedenen Statistiken, so besonders die beiden wiedergegebenen von Lesser und Fränkel. Wenn ersterer in einem so sehr hohen Prozentsatz sonstige Zeichen von Syphilis anderer Organe feststellen konnte, so ist es wohl nicht unerlaubt, daran sich zu fragen, ob bei dem so wenig charakteristischen Wesen der syphilitischen Veränderungen in den anderen Organen auch stets sichere Zeichen syphilitischer Erkrankung vorgelegen.

Gehen wir nunmehr zur zweiten Form der Hodensyphilis über, die allein gut charakterisiert ist, zur gummösen Orchitis. Auch hierbei erkrankt die Albuginea häufig mit; auch kann letztere gleichzeitig mit dem Hoden Gummata aufweisen. Hodengummata können auch durch sie nach aussen als sogenannte Fungi syphilitici hindurchwuchern. Meist finden sich mehrere Knoten in einem oder beiden Hoden, zuweilen sehr grosse. Ausser diesen finden sich häufiger zahlreiche miliare. Die Knoten sitzen nach Cornil (13) meist zentral. Der Hoden in toto ist vergrössert. Das Gummi kann erweichen (selten), so dass es zu Kavernenbildung kommen kann. So entstehen Perforationen (was Ricord (54) und auch Virchow noch bezweifelten), an die sich Durchwucherung der Gummata anschliessen kann. Gewöhnlich wird das nekrotische Gewebe allmählich resorbiert, es kommt zu schwieligen Schwarten. Diese ähneln nun vollkommen den Herden der einfachen Entzündung. Letztere ist zudem auch in früheren Stadien der Gummata meist mit diesen zusammen vorhanden, sehr häufig um die Gummiknoten herum. Während die meisten Autoren, so auch Malassez und Reclus (41), sich die Entzündung an die Gummata erst anschliessen lassen, nimmt Brissaud den umgekehrten Entwickelungsgang an. Der Hoden kann

nach Resorption der Käsemassen und Bildung von Schwielen zu einem haselnussgrossen Knoten, wie ihn Berkeley Hill beschrieb, oder auf jeden Fall sehr bedeutend schrumpfen. Dies ist auch in jenen Fällen naheliegend, in denen ein grosser Teil des Hodens zunächst gummatös verändert war. Nepreu (47) und Lancereaux (36) haben Fälle mitgeteilt, in denen der ganze Hoden in eine gummatöse Geschwulst aufgegangen war.

Derartige Hoden, oder überhaupt solche, in denen sehr grosse Gummiknoten vorliegen, werden häufig mit bösartigen Geschwülsten verwechselt. Virchow wies schon darauf hin, auch in dem eben zitierten Falle Nepreus (47) wurde der Testikel in dieser irrigen Annahme exstirpiert und Neumann erwähnt einen ähnlichen Fall. Ich entsinne mich gleichfalls eines Falles, in dem klinische eine sichere Entscheidung lange nicht möglich, histologisch eine solche ausserordentlich schwierig war.

Auch im Gummi des Hodens ist besonders von Langhans und Malassez und Reclus (41) auf Veränderungen der kleinsten Gefässe hingewiesen worden.

Zu erwähnen sind noch kleine Knötchen, die in das Bindegewebe eingelagert, von Malassez und Reclus (41 u. 53) und im Anschluss an die französischen Forscher von Neumann nicht für kleine Gummiknoten, sondern für umschriebene Infiltrationsherde gehalten werden. Nach Neumann sind es gerade diese Knötchen, welche die Hüllen zur Einschmelzung und Vereiterung bringen und so als Fungi durchbrechen. Sie erhielten diese Bezeichnung, weil sie öfter als die eigentlichen Gummata erweichen und diese jetzt zutage tretenden Kavernen sich mit frischen Granulationen füllen (Neumann). Da diese Knötchen im übrigen Nekrose aufweisen, diese Massen resorbiert werden, verkalken können, so scheint eine scharfe Grenze zwischen ihnen und der miliaren Gummata kaum zu bestehen, zu denen sie auch Kocher (35) rechnet.

Audry (2) hat noch eine eigenartige Degeneration der Epithelien der Samenkanälchen beschrieben, die er zu den parasyphilitischen Erkrankungen rechnet.

Der Nebenhoden kann Gummata aufweisen, die meist vom Hoden auf ihn übergreifen, wie auch Lewin (39) und Rosenthal (59) betonen, oder in ihm selbst entstehen. Sie sind meist nicht gross und sitzen zumeist im Kopfteil des Organs. Dron (17) (dessen zahlreiche Befunde von solchen ganz isoliert stehen), Tanturi (zit. nach Melle [43]), Fournier (23), Rohmer (55), Rosenthal (59), Kocher (35) haben Nebenhodensyphilis beschrieben. Melle (43) beobachtete sie, klinisch in 8 Fällen und hält sie nicht für sehr selten. Die Nebenhodenerkrankung ist öfters als der des Hodens vorangehend beschrieben worden.

Am Samenstrang kommen Gummata vor, Orth (48a) bezeichnet sie aber als „grosse Raritäten". Helot, Verneuil (66), Reclus (53), Bert, Fuller (zit. nach Goldenberg [24]), Kocher (35), Zeissl (70),

Mauriac, Goldenberg (24) verzeichnen solche Befunde. Meist schliesst sich die syphilitische Samenstrangerkrankung an solche des Hodens und Nebenhodens an. Hierbei kann das Vas deferens vollständig entzündlich obliterieren (schon bei Rokitansky (57) erwähnt), der ganze Samenstrang sich in einen dicken, harten Strang verwandeln.

Lancereaux (36) beschrieb bis daumenstarke Verdickungen. Knotige Verdickungen erwähnt auch E. Lang und ebenso Duhot (18).

Noch weit seltener sind syphilitische Erkrankungen der Samenbläschen und der Prostata. Neumann ist von dem Vorkommen der syphilitischen Prostataerkrankung überzeugt, anatomisch aber ist sie nicht bekannt. Die Fälle von Lewin (39), Jullien (32), Lancereaux (36) sind nicht einwandfrei. Neuerdings (1903) glaubt Duhot (18) in Samenblasen und Prostata (sowie Hoden und Samenstrang) Syphilis (aber nur klinisch) sicher festgestellt zu haben.

Guizzetti (25) fand bei Hodensyphilis Veränderungen der Samenkanälchen und Spermatozoen, die vielleicht mit der Syphilis zusammenhängen könnten. Auch La Mensa (44) hat die Spermatozoen von Syphilitikern genau untersucht, aber histologisch und besonders in bezug auf Farbreaktionen keine Abweichungen von solchen normaler Menschen feststellen können.

Gehen wir nunmehr zu den weiblichen Geschlechtsorganen über.

13. Weibliche Geschlechtsorgane.

Literatur.

1. Ambrasoli, Gaz. med. di Lombard. 1864.
2. Balzer, Congr. intern. de Syph. et de Derm. Paris 1889.
3. Barbiani, Giorn. ital. de mal. ven. e. d. pelle. Bd. 35. pag. 5.
4. Barrai, Essai sur les ulcér. du col de l'Utér. 1876.
5. Berkeley-Hill, Syph. and loc. cont. dis. London 1868. pag. 210.
6. Birch-Hirschfeld, Lehrb. d. spez. path. Anat.
7. Bonnet, Thèse de Paris. 1887.
8. Bouchard et Lépine, Gaz. méd. de Paris. 1866. pag. 726.
9. Boyd, Dublin Journ. of med. scienc. 1877.
10. Burchen, Abhandl. v. d. wahr. Kennz. der Krebsschäden wie auch der skrofulösen und venerischen Geschwüre in Geschwülsten aus dem Schwedischen. Göttingen 1773.
11. Cheever, Boston med. and surg. Journ. 1879. pag. 384.
12. Claude, Thèse de Paris. 1886.
13. Despeyroux, Étude sur le ulcér. du col de la matr. et sur leur traitem. Paris 1872.
14. Desprès, Traité icongr. de l'Ulcér. et d. Ulc. du col. de l'Utér. Paris 1870.
15. Doléris, Gaz. méd. de Paris. 1884 und 1885.
15a. Derselbe, Nouv. Arch. d'obstetr. et de Gyn. Paris 1890. pag. 69.
16. Fournier, Leç. sur la Syph. tert. pag. 135.
17. Gay, C. J., New York med. record. 1883.

18. Gromo, Contr. à l'ét. des gommes du sein. Paris 1878.
19. Hennig, Arch. f. Gyn. 1871. S. 350.
20. Icard, Zitiert bei E. Lang. S. 192.
21. Isaac, Berliner klin. Wochenschr. 1891. S. 130.
22. Lancereaux, Traité. Paris 1874. pag. 186.
23. Landreau, Thèse de Paris. 1874.
24. Lang, E., Syphilis.
24a. Derselbe, Wiener med. Wochenschr. 1879. Bd. 30. Nr. 9 und 1880. S. 217.
25. Lecorché, Gaz. méd. de Paris. 1856. pag. 743.
26. Maisonneuve, Leçons clin. sur les malad. cancér. Paris 1854.
27. Martin, A., Hypertr. et Ulcer. syph. du col de l'Utér. Paris 1878.
28. Martinelli, Ann. di ostetr. 1884. Jan.
29. Morris, Amer. Journ. of Syph. New York 1874.
30. Mracek, Arch. f. Derm. 1884. S. 47.
31. Naudin, Contrib. à l'ét. des Ulcér. du col. de l'Utér. Paris 1885.
32. Neumann, J., Allg. Wiener med. Zeitg. 1889. S. 593.
32a. Derselbe, Jahrb. d. k. k. Krankenanstalt. 1896. S. 591.
32b. Derselbe, Derm. Zeitschr. Bd. 5. 1898.
33. Orth, Spez. path. Anat.
34. Ostermayer, Arch. f. Derm. 1893.
35. Otis, Menstr. med. and surg. New York 1883. pag. 185.
36. Polis, Virchow-Hirsch Jahresber. 1884. S. 539.
37. Putegnat, Journ. de Bruxelles. 1868. Juli.
38. Rasumow, Arch. f. Derm. 1880. pag. 517.
39. Reinecke, Centr. f. allg. Path. Bd. 10. pag. 316.
40. Richet, Traité d'anat. chir. Paris 1857. pag. 513.
41. Rode, Norsk. Mag. for Laegeridenskaben. Christiania 1888. pag. 285.
42. de Sauvage, Nosologia method. 1797.
43. v. Scanzoni, Die Krankheiten der weiblichen Brüste. Prag 1885. S. 541.
44. de Smet, Presse med. Bruxelles 1881. pag. 73.
45. Tschlenow, Arch. f. Derm. 65. pag. 187.
46. Velpeau, Traité des malad. du sein. Paris 1858.
47. Verneuil, Bull. soc. anat. Jahrg. 30. pag. 96.
48. Virchow, Virchows Arch. Bd. 21. S. 118.
49. Vormann, Inaug.-Dissert. Berlin 1896.
50. Winckel, Lehrb. d. Frauenkrankh. 1890. S. 178.
50a. Derselbe, Zentralbl. f. Gyn. 1878. S. 569.
51. Yvaren, Des metamorph. de la Syphilis.
52. Ziegler, Lehrb. d. spez. path. Anat.
53. v. Zeissl, Allg. med. Zeitg. 1885. S. 73.

Die Vagina weist Veränderungen auf, wie sie der Haut bezw. auch anderen Schleimhäuten zukommen. Zunächst sind die Primäraffekte zu nennen, die allerdings hier uur relativ selten ihren Sitz haben, was Barbiani (3) auf Festigkeit des Epithels, Dehnbarkeit der Wände und besonders die saure Reaktion ihres Sekretes bezieht. Im sekundären Stadium finden sich Rötungen der Vaginalschleimhaut, die Morgan von Zeissl, Finger, Courty, Heitzmann, Breisky (zit. nach Neumann), als Erythema vaginae syphiliticum bezeichnen, während Neumann selbst ein solches unter 6000 Fällen nicht gesehen. Häufig findet sich die nässende Papel. Nach Neumann ist hierbei das Epithel

gehäuft, von Rundzellen durchsetzt; um die Gefässe finden sich Ansammlungen solcher Zellen, die Intima ist gewuchert. Erosionen an der Vagina haben im übrigen nichts für Syphilis Charakteristisches.

Im tertiären Stadium treten hier Gummata auf. Sehr häufig sitzen diese an der Vulva, wie Neumann betont, besonders an solchen Stellen, wo syphilitische Produkte der Frühperiode gesessen hatten, auf Grund deren Residuen. Man findet ein oder mehrere Gummata hier, die zu Ulzerationen Veranlassung geben. Die Gummata der eigentlichen Vagina sind recht selten. Neumann unterscheidet auch hier die diffuse Infiltration und zirkumskripte Gummibildung. Häufiger werden die Gummata hierher von der Vulva oder dem Rektum her fortgeleitet. Treten Perforationen auf, so kommt es zu Fisteln, wie sie z. B. Dittrich, Wilks, Gold, Lecorché (25) beschrieben.

Neumann zitiert 36 Gummata der Vulva, Vagina und Portio vaginalis, welche sich ziemlich gleichmässig auf die einzelnen Abschnitte verteilen. Er sah hierbei Riesenzellen, Nekrose und Gefässwand- bezw. Intima-Veränderungen. Bei Birch-Hirschfeld (6) ist eine Perivaginitis gummosa zitiert, die die Scheide aussergewöhnlich einengte.

Auch in der Vaginalportion des Uterus kommen Primäraffekte vor; ebenso an den Muttermundlippen. Wie Orth (33) bemerkt, kann sich hierbei eine Anschwellung der Portio bis zur wahren Hypertrophie finden. Ähnlich fasst Neumann die Fälle von Bumstead und Taylor auf. Neumann fand bei Weibern in 15% die Sklerosen an der Portio. In den Narben können Gummata entstehen. Mracek (30) beschrieb 24 Primäraffekte der Portio.

Virchow (48) nahm eine Endometritis papulosa et tuberosa syphilitica an. Die Endometritis der Syphilitiker, die auch Neumann als sichergestellt betrachtet, während Kaposi alle diese Formen als fraglich (in bezug auf Zugehörigkeit zur Syphilis) ansieht, hat auf jeden Fall nichts Spezifisches an sich, nichts was sie von gewöhnlicher Endometritis schiede.

Gummata des Uterus sind äusserst selten. Lang (24) bemerkt, dass unanfechtbare Mitteilungen nicht vorliegen. Neumann führt einen von Heitzmann abgebildeten Fall, drei von Rode (41) veröffentlichte und einen ihm von Mracek persönlich mitgeteilten Fall als hierher gehörend an. Neumann selbst erwähnt drei Fälle von Gummi der Portio vaginalis. Diese ulzerieren gewöhnlich schnell und vergesellschaften sich meist mit anderen Gummata.

Erkrankungen des Myometriums syphilitischer Natur — entzündliche (wie sie Bonnet (7) annimmt) und gummöse — sind nicht mit Bestimmtheit konstatiert. Das Parametrium kann sekundär vom Rektum etc. aus ergriffen werden.

In den Tuben haben Bouchard und Lépine (8) je drei haselnussgrosse Gummata konstatiert. Ob auch eine Salpingitis syphilitica existiert, ist, da sie keine Charakteristika besitzt, zweifelhaft.

Die Ovarien weisen sehr selten Gummata auf; ein solches ist von Richet (40) beschrieben. Eine Oophoritis syphilitica nahm schon Virchow an; Lancereaux (22) unterschied eine diffuse und eine gummöse Oophoritis. Lecorché (25) fand eine fibröse Entartung des Ovariums mit Schwund der Follikel; diese Entzündungen haben nichts Spezifisches.

Zahlreicher sind die syphilitischen Erkrankungen der Brustdrüse, worauf schon 1854 Maisonneuve (26), später Ambrasoli (1) und Lancereaux (22) hinwiesen. Primäraffekte können hier ihren Sitz haben, wobei Orth ausdrücklich auf die Bedeutung der beim Saugen (kongenital-syphilitischer Kinder) entstandenen Erosionen hinweist. Man unterscheidet im übrigen auch hier die entzündliche Form — die nicht eigens charakterisierte Mastitis syphilitica — und die gummöse, welche zu Verwechslungen mit Fibroadenomen und Karzinomen Veranlassung geben kann. Schon im 18. Jahrhundert von de Sauvage (42), Burchen (10), Yvaren (51) beschrieben ist die Gummibildung der Mamma später häufiger mitgeteilt worden.

Diese Gummiknoten kommen in beiden Mammae (Hennig [19]) wie in einer vor und finden sich viel öfters bei der Frau als beim Manne (schon von Burchen (10), ferner z. B. Verneuil (47) betont, nach Neumanns Berechnung in einem Verhältnis von 43:3.

Eine Mastitis beschrieb Reinecke (39) als chronische proliferative Entzündung mit Hyperplasie und Sklerose des Bindegewebes, Atrophie und Degeneration des Drüsengewebes und Schwielenbildung in ihm, sowie Gefässveränderungen.

Fälle von Brustdrüsensyphilis sind noch beschrieben von: Richet (40), Velpeau (46), Lancereaux (22), Verneuil (47), Follin, Ambrasoli (1), Hennig (19), Landreau (23), Boeck, Horteloup, Gromo (8), Icard (20), Cheever (11), Lang (24) (vier Fälle), de Smet (45), Neumann, v. Zeissl (53), Claude (12), Ostermayer (34), Reinecke (39) u. a.

14. Plazenta.

Literatur.

1. Ashby, The obstetr. Gazette 1887 bezw. Buffalo med. and surg. Journ. 1888. May.
2. Fränkel, Arch. f. Gyn. 5.
3. Gascard, Thèse de Paris 1886.
4. Pericini, Progr. méd. 1887. pag. 2.
5. Prothou, La Prov. méd. 1900. Nr. 8.

6. Schwab, La Syphilis 1905. Juli.
7. Thiel, Inaug.-Dissert. Würzburg 1890.
8. Thomsen, Inaug.-Dissert. Kopenhagen 1905.
9. Volk, Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. allg. Path. 1902. Abt. I. S. 509. (1904.)
10. Zilles, Mitteilungen aus der geburtsh.-gynäk. Klinik zu Tübingen 1885.

Im schwangeren Uterus, an der Plazenta sind syphilitische Veränderungen vielfach beschrieben und besprochen worden. Ich gehe hier auf diese nicht ein. Die Literatur bis 1885 ist bei Zilles (10) zusammen gestellt; ein Abriss über die ganze Frage und Historie derselben, sowie besonders über die von 1885 bis 1902 erschienenen Arbeiten, findet sich in dem Artikel über „Plazentarsyphilis" von Volk (9) in diesen Ergebnissen 1902 (1904). Nur einige wenige Arbeiten dieses von Volk (9) bearbeiteten Zeitraumes, die ich dort nicht besprochen finde, sowie einige wenige neuere will ich hier anführen.

Eine Pariser These aus dem Jahre 1886 von Gascard (3) beschreibt die fibröse Degeneration der Bindegewebsstromas der Zotten mit Obliteration der Gefässe. Asby (1) bespricht an der Hand mehrerer Fälle die Proliferation des Epithels — welche an Karzinom erinnert — nach Ablauf der durch Abort beendeten Schwangerschaft, bei bestehender Plazentarsyphilis. Die Retention von Plazentargewebe ruft auch weiterhin das Wachstum der Granulationen hervor. Pericini (4) gibt eine Gesamtübersicht über die Plazentarsyphilis, er teilt sie auch in chronische indurative Entzündungsprozesse und diese wieder in zirkumskripte noduläre und diffuse und zweitens in gummöse Prozesse ein. Er beschreibt neu eine Plazentarsklerose, charakterisiert durch Bildung äusserst kleiner, zahlreicher Noduli, die an Tuberkel erinnern. Ferner bespricht er die Stenose der Nabelschnurgefässe.

In einer Würzburger Dissertation sieht Thiel (7) in Übereinstimmung mit Zilles (10) im Gegensatz zu Fränkel (2) die Wucherung der Intima der Gefässe als das Primäre der Plazentarsyphilis an.

Unter den die Plazentarsyphilis betreffenden Abhandlungen seit Volks (9) Sammelreferat scheinen mir zwei bemerkenswert.

Schwab (6) liess 1905 seiner 1896 erschienenen Arbeit eine neue folgen. Er stellt nochmals alle syphilitischen Veränderungen der Plazenta genau zusammen. Er hält diese hier für konstant, stets wenn das Ei infiziert ist, einerlei ob von väterlicher, mütterlicher oder beiden Seiten. Solche Plazenten sind in Volumen und Gewicht vermehrt, die Zotten hypertrophisch. Es besteht Gefässveränderung mit Cirrhose von diesen ausgehend, auch das Syncytium kann proliferieren.

Thomsen (8) untersuchte in 100 Fällen die Nabelschnur bei mütterlicher Syphilis. Meist war der der Plazenta benachbarte Abschnitt des Stranges ergriffen. Arterien und Venen zeigten gleiche Verände-

rungen. 45 mal waren Leukozyteninfiltrationen in den Gefässwänden und in der Sulze zu sehen. Die Muskelzellen wurden nekrotisch, die Elastika blieb erhalten. Das Endothel war desquamiert oder proliferiert. Auch in einem von 59 Kontrollpräparaten — in einem Falle, in dem wohl Sepsis der Mutter vorlag — fanden sich entsprechende Veränderungen. Von den 45 Kindern mit den so veränderten Nabelschnuren hatten nur zwei keine Syphilis. Hier fand sich die Entzündung nur in geringem Grade und insbesondere war die Intima der Gefässe nicht ergriffen. In 13 von 30 Fällen fanden sich die von Fränkel (2) beschriebenen Veränderungen in der Plazenta selbst, ferner in acht Fällen bei Syphilis Abszesse in der Plazenta, in Kontrolluntersuchungen niemals.

15. Blut.

Literatur.

1. Bieganski, Archiv f. Derm. 1892. Bd. 24. S. 43.
2. Dehio, Petersbgr. med. Wochenschr. 1891. Nr. 1.
3. Durante, Arch. f. Derm. 1899. Bd. 49. S. 449.
4. Falcone, Wiener klin. Rundschau 1895. Nr. 21.
5. Fisichella, Gazz. degli osped. 1893. pag. 642.
6. Gaillard, Gaz. des hôpit. 1885.
7. Gogoli, Comment. clin. d. mal. cutan. e gen.-urin. 1893. Nr. 1—4.
8. Jawein, Inaug.-Dissert. St. Petersburg 1896.
9. Justus, Presse méd. belge 1894. Nr. 6. Orvosi Hetilap 1895.
9a. Derselbe, Virchows Archiv 1895. Bd. 140.
9b. Derselbe, Wiener klin. Rundschau 1895. Nr. 24.
9c. Derselbe, Virchows Archiv Bd. 140 und 1897. Bd. 148. S. 533.
9d. Derselbe, Archiv f. Derm. 1899. Bd. 47. S. 389.
9e. Derselbe, Arch. f. klin. Med. 1902. Bd. 75. S. 1.
10. Keyes, The Amer. Journ. of the med. sc. 1876.
11. Lezius, Inaug.-Dissert. Dorpat 1889.
12. Neumann, J. und Kourier, Wiener klin. Wochenschr. 1893. Nr. 19.
13. Oppenheim und Löwenbach, Naturf.-Versamml. 1901. S. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 33. S. 521.
13a. Derselbe, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1902. S. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 34. S. 221.
14. Pagnicz, Annales de Dermat. 1903. pag. 572.
15. Peter, Dermat. Zeitschr. 1897. Bd. 4. H. 6.
16. Radaeli, Policlin. 1896. Nr. 6.
17. Reiss, Archiv f. Derm. 1895. Bd. 32. H. 1 u. 2. S. 207.
18. Ricord, Traité prat. des mal. vénér. 1838.
19. Rille, Wiener klin. Wochenschr. 1893. Nr. 9.
19a. Derselbe, II. Internat. Dermat.-Kongr., Wien 1892.
20. Samberger, Archiv f. Derm. 1903. Bd. 67. S. 89.
21. Sorrentino, Giorn. ital. d. sc. med. Bd. 22. S. 385.
22. Smirjagin, Journ. russe de mal. cut. 1901. Bd. I. H. 2. S. 200.
23. Verotti, Giorn. ital. d. sc. med. Bd. 21. S. 529 u. 587.
24. Warnen, St. Louis Courier 1901. Dez.
25. Wilbuszewicz, Arch. de phys. norm. 1874.
26. Zappert, Zeitschr. f. klin. Med. 1893. S. 277.

Die Kenntnis syphilitischer Blutveränderungen ist naturgemäss neueren Datums. Die sie behandelnden mehr ins Klinische fallenden Arbeiten sollen hier nur kurz gestreift werden. Wilbuszewicz (25) fand, dass unter dem Einfluss der Syphilis die Zahl der roten Blutkörperchen ab, die der Leukozyten zunimmt. Keyes (10) stellte das gleiche fest, ebenso Ricord (18) und Grassi, desgl. Virchow. Gaillard (6) fand auch den Hämoglobingehalt herabgesetzt. Lezius (11) stellte fest, dass diese Zahlveränderung der roten Blutkörperchen und Herabsetzung des Hämoglobingehaltes des Blutes zur Zeit der Allgemeinerscheinungen der Syphilis eintritt. In einer gemeinsamen Arbeit mit Dehio (2) wird die Verminderung der Erythrozyten auf nur 80 bis 90%, die Herabsetzung des Hämoglobingehaltes des Blutes auf 65–67%, die des Hämoglobingehaltes des einzelnen roten Blutkörperchens also auf 70% berechnet. Die Leukozyten wurden normal befunden. Bieganski (1) fand in den ersten Stadien der Erkrankung wenigstens die roten Blutkörperchen nicht an Zahl vermindert, die Leukozyten in toto vermehrt und zwar die Lymphozyten vermehrt, die polynukleären Leukozyten relativ vermindert. Der Hämoglobingehalt ist herabgesetzt. Neumann und Kourier (12) fanden Herabsetzung des Hämoglobingehaltes um 20—30%, ja sogar bis zu nur noch 45% des normalen Gehaltes; die roten Blutkörperchen können bis zu $^1/_3$ der Zahl herabgehen, gleichen sich aber leichter als der Hämoglobingehalt wieder aus. Die Leukozyten sind dementsprechend vermehrt. Das Hämoglobin leidet bei der Syphilis also am meisten. Ähnliches fand Gogoli (7). Rille (19) untersuchte die Leukozyten genauer: die Lymphozyten sind vermehrt, ebenso die eosinophilen Zellen, besonders bei papulösen Exanthemen, auch die sogenannten Übergangsformen und grossen mononukleären Leukozyten sind beträchtlich an Zahl vermehrt. Myeloplaxen und Markzellen sind inkonstant.

Zappert (26) fand dagegen unter acht Fällen nur einmal bei syphilitischen Exanthemen die Zahl der eosinophilen Zellen vermehrt und nur in geringem Masse, sonst normal. Fisichella (5) hatte bei seinen Untersuchungen Ergebnisse, die mit den älteren, die roten Blutkörperchen und das Hämoglobin betreffenden übereinstimmten. Ähnlich Justus (9). Auch Reiss' (17) Untersuchungen weichen nicht wesentlich ab. Unter den weissen Blutkörperchen sind vor allem die Lymphozyten vermehrt. Radaeli (16) fand die Zahl der Leukozyten bei der erworbenen Lues nicht vermehrt; Jawein (8) in Anfangsstadien die sogenannten Jugendformen vermindert, die übrigen Formen dementsprechend vermehrt. Peter (15) sah die eosinophilen Zellen in keinem Stadium vermehrt. Smirjagin (22) fand auch den Hämoglobingehalt besonders verändert. Oppenheim und Loewenbach (13) stellten

dasselbe fest, fanden aber die Erythrozyten an Zahl unvermindert. Die Ferrometerzahl war in der Periode des Hautausschlags bis zu 50% gesunken, sonst bis zu 80% in 70% (statt 90%) vermindert. Bei Verotti (23) findet sich die Gesamtliteratur bis 1901 sehr gut zusammengestellt. Auch Sorrintino (21) sah die Zahl der Erythrozyten erst zur Zeit der Allgemeinerscheinungen vermindert, die Leukozyten etwas — und zwar entsprechend der Schwere der Erscheinungen — vermehrt. Diese Zunahme betrifft besonders die kleinen und grossen Lymphozyten, später die polynukleären Leukozyten. Die eosinophilen Zellen sind unverändert. Besonders hervorzuheben ist die Herabsetzung der Resistenz des Blutes, welche sich bei der Syphilis als konstanteste Blutveränderung finde. Die Alkalität des Blutes sinkt von der Zeit des Exanthems ab; das spezifische Gewicht ist konstant vermindert.

Warnen (24) fand im ersten Stadium einen geringen Prozentsatz von Hämoglobin und zahlreiche Leukozyten, im zweiten Stadium Leukozytose, besonders der jungen Leukozyten, den Hämoglobingehalt besonders herabgesetzt; im dritten Stadium bestand ausgesprochene Anämie, die eosinophilen Zellen und Myelozyten waren vermehrt. Pagnicz (14) stellte die Gesamtliteratur (1903) zusammen; er fand keine konstant beschriebenen Blutveränderungen bei Syphilis.

Auch an die im ersten Teil dieser Arbeit erwähnten Blutveränderungen bei Syphilisanämie, die (Lostorfer, Losdorfer) zu Verwechslungen mit Syphilismikroben Veranlassung gaben, sei hier erinnert. Die meisten Arbeiten betrachten diese Blutuntersuchungen bei Lues nur als Voraussetzung um den Einfluss der Quecksilberbehandlung auf das Blut, die Wiederherstellung normaler Verhältnisse desselben studieren zu können. Dies Gebiet gehört nicht in den Rahmen dieser Zusammenstellung.

Zum Schlusse wollen wir noch die syphilitischen Erkrankungen der Milz besprechen.

16. Milz.

Literatur.

1. Arling s. Jullien, Traité prat. d. mal. vénér. Paris 1879. pag. 920.
2. Avanzini, Archiv f. Dermat. 1884. S. 379.
3. Barlow, Deutsche med. Wochenschr. 1877. S. 201.
4. Baumgarten, Virchows Archiv 1884. Bd. 97. S. 21.
5. Bäumler, Ziemssens Handbuch d. spez. Path. u. Ther. Bd. III. S. 175.
6. Beer, Tübingen 1867.
7. Berkeley-Hill, Syph. and loc. cont. disord. London 1868. pag. 130.
8. Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der spez. path. Anat.
9. Biermer, Schweizer Zeitschr. f. Heilk. 1862. S. 118.

9a. Derselbe, Memorabil. Heilbronn 1870.

10. Bruhns, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1899. S. 450.
11. Colombini, Morgagni 1895. Nr. 24.
12. Eberth, Virchows Archiv 1867. Bd. 40. S. 326.
13. Eisenschitz, Wiener med. Wochenschr. 1873.
14. Gold, Archiv f. Dermat. 1880. S. 463.
15. Gregoric, Siehe Schmidts Jahrb. 1871. Bd. 151. S. 29.
16. Haslund, Hosp. Tid. 1882. Nr. 2 u. 3.
17. Hedenius, Archiv f. Dermat. 1876. S. 647.
18. Hutchinson and Jackson s. Lancereaux.
19. Lecorché, Siehe Schmidts Jahrb. 1857. Bd. 94. S. 61.
20. Litten, Nothnagels spez. Path. u. Ther. 1898. VIII. 3. S. 67.
21. Meyer, Siehe Schmidts Jahrb. 1862. Bd. 114. S. 312.
22. Mosler, Handb. d. spez. Path. u. Ther. Bd. 8. 2. Hälfte. S. 142.
22a. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1864. S. 26.
23. Moxon-Walter, Tr. of path. soc. 1871.
24. Nolte, Inaug.-Dissert. Greifswald. 1884.
25. Pihan-Dufeillay, L'Union 1862.
26. Pleischl und Klob, Wiener med. Wochenschr. 1860.
27. Riess, Eulenburgs Real-Encykl., Art. Leukämie.
28. Rokitansky, Path. Anat. III. S. 254.
29. Schneller, Wiener med. Blätter 1887. Nr. 41 u. 42.
30. Vallat, Virchows Archiv. Bd. 89. S. 193.
31. Virchow, Virchows Archiv. Bd. 15. S. 319.
32. Wagner, Archiv d. Heilk. 1863. Bd. IV. S. 430.
33. Weil, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1874. S. 317.
34. Wetzlar, Siehe Canstatts Jahresber. 1869. Bd. II. S. 558.
35. Wewer, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1876. Bd. 17. S. 459.
36. Wilks und Rees, Med. times and gaz. 1862.
37. v. Zeissl, M., Allg. Wiener med. Ztg. 1889. Nr. 32.

Die Milz schwillt bekanntlich bei zahlreichen Infektions- und Intoxikationszuständen akut an. So ist denn auch bei rezenter Syphilis ein Milztumor häufig konstatiert worden. Der erste wohl, der ihn beschrieb, war Moxon Walter (23), später ist er u. a. von Eisenschitz (13), Biermer (9), Weil (33), Wewer (35), v. Zeissl (37), Gold (14), Haslund (16), Lang (Avanzini [2]), Schneller (29), Kaposi, Colombini (11), Litten (20), Neumann u. a. besprochen worden. Haslund (16) fand bei akquirierter Lues in etwas über 61% der Fälle Milzhyperplasie. Lang (Avanzini [2]) fand unter 30 Fällen 8 mal den Milztumor (in vier lag ausserdem Malaria vor), Schneller (29) unter 22 frisch an Syphilis Erkrankten 6 mal. Wewer (35) beobachtete ihn z. B. auch in 2 Rezidivfällen. Colombini (11) betrachtet den Milztumor als konstant und zusammen mit den Lymphdrüsenschwellungen als Initialsymptom der Sekundärperiode. Auch Litten (20) legt auf ihn grosses Gewicht und hält ihn für konstant. Lang und Neumann erwähnen ihn ebenfalls. Offenbar hängt dieser Milztumor mit den bei der Syphilis auftretenden Blutveränderungen, wie dies auch bei anderen Erkrankungen der Fall ist, zusammen. Anatomische Untersuchungen liegen aus naheliegenden Gründen nicht vor.

Im übrigen unterscheiden wir bei der Syphilis der Milz wieder zwei Prozesse, einen als syphilitische Splenitis und den anderen als Gummata der Milz zu bezeichnenden.

Ersterer ist den Entzündungszuständen der Leber etc. gleichzusetzen; das Bindegewebe ist vermehrt, tritt in Form strahliger Septen deutlich hervor, die ganze Milz ist derb fibrös; es kommt zu narbigen Einziehungen, so dass ein an Hepar lobatum erinnerndes Bild entsteht. Degeneriert ein grosser Teil der Milz fibrös und schrumpft, so ist die Milz in toto verkleinert. Dazu gesellt sich gewöhnlich eine Perisplenitis, Verdickung der Kapsel und Verwachsung mit Nachbarorganen. Auch hier stehen die oft besprochenen Gefässveränderungen, wie sie sich allgemein bei syphilitischen Erkrankungen finden, im Vordergrund. Virchow (31) hat diese Affektion schon besprochen, später Beer (6) u. a. Virchow (31) beschrieb ausser dieser von ihm „indurierte" Form genannten noch eine zweite, schlaffe oder weiche, die bei der Hyperplasie mit massenhafter Bildung neuer Zellen auftreten soll, ebenfalls mit Ausgang in Induration. Gummata der Milz sind sehr selten und stehen unter den syphilitischen Erkrankungen der Milz offenbar an letzter Stelle. Man unterscheidet kleine miliare und grosse bis walnussgrosse (Gold [14]) Gummiknoten; erstere sind meist mit letzteren vergesellschaftet. Häufig ist die gummöse und fibröse Splenitis zusammen vorhanden. Auch die Zahl der Gummata ist sehr verschieden. Biermer (9) z. B. fand deren sechs. Die Gummata weisen ebenfalls die Gefässe in der bekannten Weise verändert auf. Sie zerfallen meist nekrotisch und es tritt schrumpfendes Bindegewebe an ihre Stelle.

Solche Gummata sind schon von Rokitansky (28) neben syphilitischen Schwielen der Milz und auch von Virchow (31) besprochen worden. Ferner teilten solche Fälle z. B. mit: Biermer (9), Pihan-Dufeillay (25), Wagner (32) (in neun Fällen, von denen vier ausführlich mitgeteilt werden), Forster, Coop Wilks, Beer (6), Arling (1), Gregoric (15), Huschmann und Jackson, Zenker, Birch-Hirschfeld (8), Gold (14), Litten (20) u. a.

Die amyloide Degeneration der Milz bei konstitutioneller Syphilis ist etwas sehr Häufiges.

Zum Schlusse erwähne ich noch Beobachtungen von Mosler (22) und Riess (27) leukämische Veränderungen betreffend. Letzterer fand in Leber und Milz auf Leukämie und auf Syphilis zu beziehende Veränderungen so vermischt, „dass ihre genaue Trennung unmöglich war." Mosler sah bei einem Syphilitiker Leukämie auftreten, indem, wie er annimmt, sich die Leukozytose zur Leukämie steigerte, weil zu einer hochgradigen Lymphdrüsenaffektion sich noch eine Entzündung der Milz hinzugesellte.

Wir sind somit am Schlusse dieser Zusammenstellung angelangt. Wir haben viel der Syphilis als solcher Zukommendes, sich in allen Organen Wiederholendes, sowie mancherlei einzelnen Organen Eigenes, wir haben manche spezifische Veränderung, aber weit mehr nicht hinreichend charakterisierte, wir haben manche sicher auf Syphilis zu beziehende Affektion, aber noch mehr mit zweifelhaftem Kausalnexus kennen gelernt. Und doch wird eine derartige Zusammenfassung dazu beitragen, das Gemeinsame zu betonen und so auch dem weniger Charakterisierten grössere Wahrscheinlichkeit zu verleihen. Was nun bisher vage Zukunftshoffnung war, liegt jetzt in näherer Greifbarkeit, die Annahme nämlich, dass uns auch der hypothetisch stets vorausgesetzte Syphiliserreger direkter Wahrnehmung zugänglich gemacht werden könne. Wir haben im ersten Teile kennen gelernt, was die letzte Zeit auf diesem Gebiete Neues gebracht hat. Es ist selbstredend, dass auch die pathologische Anatomie der Syphilis dadurch — man denke nur an die Tuberkulose — auf eine viel festere Basis gestellt würde. Die Zugehörigkeit einzelner Affektionen zur Syphilis kann entschieden, der Werdegang der Infektion viel besser geklärt, das Verständnis für die pathologischen Prozesse unendlich vertieft werden. Da ist es nun von ungeheurem Wert, dass wir schon Mittel kennen die Spirochäten auch im Schnitte darzustellen. Schon sind damit nicht unwichtige Ergebnisse, die Lagerung der Spirochäten im Gewebe betreffend, erzielt worden. Ich erinnere nur an die Arbeiten z. B. Levaditis, Blaschkos etc. Sie stimmen mit dem histologisch Bekannten gut überein. Stützen gerade solche Befunde die Annahme, dass die Spirochaete pallida der Syphiliserreger ist, so lassen sie andererseits für die histologische Forschung Grosses erwarten. Wir stehen so an einem Wendepunkte und auch dies rechtfertigt das Erscheinen dieses Aufsatzes im jetzigen Zeitpunkt.

---

2. Pathologie der Diphtherie.

Von

Th. Fahr, Hamburg.

Literatur.

I. Ätiologie.

Mit Anhang: Verbreitungsweise der Diphtherie und allgemein Epidemiologisches.

1. Ballin, Über das Vorkommen von Diphtheriebazillen beim gewöhnlichen Schnupfen der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 58.
2. Behrens, Einfluss der Witterung auf Diphtherie, Scharlach, Masern und Typhus. Arch. f. Hyg. Bd. XL.
3. Berger, Die Bedeutung des Wetters für die ansteckenden Krankheiten. Versamml. der Naturf. u. Ärzte in Braunschweig 1897. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. XXV.
4. Billings, The value of confirmatory cultures of diphth. (New York med. journ. und Philad. med. journ. 1903.) Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. XXXV.
5. Bollay: Über den Einfluss der Witterung auf Morbidität und Mortalität der Diphtherie in Basel 1875—94. Zeitschr. f. Schweizer Statistik 1899.
6. Bourcart, Untersuchungen über das Haftenbleiben der Diphtheriebazillen bei Diphtherierekonvaleszenten und über das Vorhandensein bei gesunden mit Diphtheriekranken in Berührung befindlichen Personen. (Revue mensuelle des maladies de l'enfance 1903. Sept.) Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1904.
7. Büsing, Beitrag zur Verbreitungsweise der Diphtherie. Deutsche med. Wochenschrift 1903. Nr. 38.
8. Cobbett, An outbreak of diphtherie cheked by the prophylactic use of antitoxine and the isolation of infected persons. The journal of hygiene 1901. Ref. n. Baumgartens Jahresber. 1901.
9. Cuno, Verlauf und Ursache einer Hospitalepidemie. Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 43.
10. Czerno-Schwarz, Die Bedeutung der bakteriolog. Methode für die Diphtheriediagnose. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 39.
11. Dean und Todd, Experiments on the relation of the cow to milk-diphtherie. The journ. of Hyg. Vol. 2. 1902. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 33.
12. Dietrich, A., Über Behandlung experimenteller Kaninchendiphtherie mit Behringschem Diphtherie-Heilserum. Arbeiten aus dem path. Inst. Tübingen 1900. Bd. 3.
13. Escherich, Th., Diphtherie. Säkularartikel. Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 2.

14. Eschweiler, Über Spätdiphtherie im Nasen-Rachenraum. Münchn. med. Wochenschrift 1900. Nr. 17.
15. Eyre, Bericht über eine Diphtherie-Epidemie. Brit. med. Journ. 1899. Ref. n. Baumgartens Jahresber. 1899.
16. Gottstein, Die Periodizität der Diphtherie und ihre Ursachen. Berlin 1903 bei Hirschwald.
17. Graham-Smith, Virulenz von 11 Stämmen von Diphtheriebazillen, isoliert von 113 Personen etc. Journ. of Hyg. Vol. 4. 1904. Ref. n. Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. Bd. 36.
18. Guérin, Sur la non-identité de la diphtherie humaine et de la diphtherie aviaire. (Recueil de Médecine vétérinaire 1903.) Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 33.
18a. Derselbe, Eine experimentelle Studie über die Diphtherie der Vögel. Annales de l'inst. Pasteur 1901. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1902.
20. Hassenstein, Ungewöhnliche Formen diphtherischer Erkrankungen übertragen durch eine Hebamme. Deutsche med. Wochenschr. 1899. Nr. 25.
21. Henke, Die experimentelle Erzeugung der Diphtherie bei Tieren durch die Löfflerschen Diphtheriebazillen. (Arb. aus dem path. Inst. zu Tübingen 1899. Bd. 2.)
22. Heubner, Gesellschaft der Charitéärzte zu Berlin, Sitz. v. 5. Jan. 1899.
23. Hewlett und Murray, Eine gewöhnliche Quelle der Ansteckung und ein Mittel zur Verhütung der Diphtherie. (Brit. Med. Journ. 1901. Juni.) Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1901.
24. Josias, Diphtheriefälle am Spital Bretonneau. Académie de Médecine, Sitz. v. 7. Okt. 1902. Ref. nach Münchn. med. Wochenschr. 1902.
25. Kampmann, Hirschbruch und Lange, Massenerkrankungen bei Enten mit eigenartigem Diphtheriebazillenbefund der Conjunctiva. Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. Bd. 34.
26. Kassowitz, M., Kritisches über Diphtheriebazillen und Diphtherie-Heilserum. Wien. med. Wochenschr. 1899. Nr. 38.
27. Derselbe, Ebenda. 1900. Nr. 8 u. 9.
28. Kober, Verbreitung der Diphtheriebazillen auf der Mundschleimhaut Gesunder. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 31.
29. Lie, Über die bakteriologische Diphtheriediagnose. (Med. Revue Jahrg. XVII.) Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. XXX.
30. Macfadyan und Hewlett, Über einen diphtheriebacillusartigen bei Tauben vorkommenden Organismus. (Patholog. Society of London, 7. Nov. 1899.) Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1900.
31. Macgregor, The vitality of the diphtheriebacillus. (The Lancet 1898.) Ref. n. Baumgartens Jahresber. Jahrg. 98.
32. Madsen, Wie lange sind Diphtheriepatienten zu isolieren? 3. nordischer Kongr. f. inn. Med. zu Kopenhagen. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1902.
33. Meyer, F., Zur Bakteriologie der experimentellen Endokarditis. (Festschrift zum 70jährigen Geburtstag E. v. Leydens.) Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 32.
34. Mulert, Diphtherie-Prophylaxe. Deutsche med. Wochenschr. 1898. Nr. 36.
35. Nartowski, Über den Einfluss der Diphtherietoxine auf die Nervenzellen, über die Veränderungen und die Regeneration der letzteren unter dem Einfluss des Diphtherie-Heilserum. (Gazeta lekarska 1900.) Ref. n. Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. Bd. 30.
37. Neumann, R. O., Virulente Diphtheriebazillen bei einfacher Rhinitis. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 31. H. 2.
38. Prip, Über Diphtheriebazillen bei Rekonvaleszenten nach Diphtherie. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36.

39. Rothmann, Eigenartige Diphtherie-Endemie. Ver. f. inn. Med. in Berlin, Sitz. v. 23. Okt. 1905.
40. Rubens, Zur Diagnose der Diphtherie. Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 48.
41. Schaps, Welchen Wert hat der Diphtheriebazillen-Nachweis für die Diagnose der Diphtherie im Säuglingsalter? Arch. f. Kinderheilk. Bd. 40.
42. Scheller und P. Stenger, Beiträge zur Pathogenese der Diphtherie. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 42.
43. Scheller, R., Diagnose und Epidemiologie der Diphtherie. Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. Bd. 40.
44. Schödel, Über den Wert der bakteriolog. Diagnose der Diphtherie für die ärztl. Praxis. Med. Gesellsch. zu Chemnitz, Sitz. v. 17. Febr. 1904. Ref. n. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 60.
45. Seibert, A contribution to diphtheria in early life. Arch. of Ped. 1905. Ref. n. Med. Klinik 1905.
46. Smith, Die Verteilung der Diphtheriebazillen. Journ. of Hygiene 1903. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1903.
47. Frl. Stecksèn, Experimentelle Studien über die ätiologische Bedeutung des Löfflerschen Diphtheriebacillus. (Arb. aus dem patholog. Institut zu Tübingen Bd. 3.)
48. Strassburger, J., Über die Virulenz der Diphtherie in Bonn. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25.
49. Thomas, Diphtherie in den Schulen Londons. 72. Jahresversamml. der Brit. Med. Assoc., Oxford 1904.
50. Wagner, Über eine Diphtherie-Endemie. Med. Gesellsch. zu Chemnitz, Sitz. v. 17. Febr. 1904.
51. Wesener, Über Diphtherie und Scharlach. 72. Jahresversamml. deutscher Naturf. u. Arzte in Aachen 1900.
52. Williams, Welche Fälle von Diphtherie sind anzeigepflichtig? (Brit. Med. Journ. 1905.) Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1905.
53. Wolff, L., Über die Beziehung der Rhinitis fibrinosa zur Diphtherie. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 2.
54. Zupnik, Zur Ätiologie der Diptherie. Prager med. Wochenschr. 1902. Nr. 30.

II. Der Diphtheriebacillus.

Mit Anhang: Die Diphtheriediagnose in der Praxis.

55. Alfèn, Widerstandskraft des Diphtheriebacillus bei verschiedenen Temperaturen. Hygiea 1905. Nr. 1. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1905.
56. Almqvist, Über das Verhalten des Diphtheriebacillus und Pseudodiphtheriebacillus zur spezifischen Immunitätsreaktion Pfeiffers. Hygiea 1904. Nr. 1. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1904.
57. Andrewes, The pathological distribution of the diphth. bac. and the bacteriolog. diagnosis of diphth. (Brit. Med. Journ. Vol. 2.) Ref. n. Baumgartens Jahresber. 1900.
58. v. Behring, Diphtherie. Colers Bibliothek 1901.
59. Bergey, Comparative studies upon the ps. d. or Hofmannbacillus, the Xerosebacillus and the Löfflerbacillus. (Publications of the University of Pennsilvania. New Series N. 4. Contributions from the laboratory of Hygiene N. 1.) Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 26.
60. Blumenthal, J. M., und M. Lipskerow, Vergleichende Bewertung der differentiellen Methoden zur Färbung der Diphtheriebazillen. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 38.
61. Bosse, Eine Nachprüfung der Deykeschen Nährböden. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 30.

62. Bronstein, Zur bakterioskopischen Diphtherie-Diagnose. Berliner klin. Wochenschrift 1900. Nr. 7.
63. Bronstein und Grünblatt, Zur Frage über die Differenzierung von Diphtheriebazillen und Pseudodiphtheriebazillen. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 32.
64. Bruno, Über Diphtheriebazillen-Agglutination und Serumdiagnostik. Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 51.
65. Caiger, Über die Diagnose und Behandlung zweifelhafter Diphtheriefälle. Lancet 1904. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
66. Caiger, Beaton und Pokes, Pathol. Society, Sitz. v. 7. Mai 1901.
67. Concetti, Rasche Methode zur bakteriolog. Diagnose der Diphtherie. Wiener med. Wochenschr. 1900. Nr. 10.
68. Coppez, Études sur la d. oculaire. Archives d'ophthalmologie 1899. Baumgartens Jahresber. 1899.
69. Deguy, Rasche bakt. Untersuchung der Diphtherie. Société de pédiatrie. Sitz. v. 20. Okt. 1903. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1903.
70. Erbrich, Neuere Untersuchungsmethoden der Diphtheriebazillen. Gazeta lekarka 1901. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 32.
71. Falières, Des granulations polaires du bac. diphth. Diss. Bordeaux 1902. Ref. n. Baumgartens Jahresber. 1902.
72. Gioelli, Sui b. ps. d. in rapporto all' esiologia e profilassi della d. (Policlinico 1903.) Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 35.
73. Glässner, Über die Verwertbarkeit einiger neuer Eiweisspräparate zu Kulturzwecken. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 27.
74. Gorham, Die Morphologie des Diphtheriebacillus. Brown Univers. Providence. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 31.
75. Hamilton, The question of virulence among the socalled Ps. D. B. (Journal of infections diseases 1904. Vol. I.) Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 36.
76. Frl. Januszewska, Beitrag zur Differentialdiagnose zwischen Diphtheriebazillen und Pseudodiphtheriebazillen. Dissert. Bern 1899. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 26.
77. Joos, Untersuchungen über Diphtheriediagnose. Ein neues und verbessertes Kulturverfahren für den Nachweis von Diphtheriebazillen im Exsudat und zur Erlangung von Reinkulturen. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 25.
78. Kasansky, Einwirkung der Winterkälte auf Pest und Diphtheriebazillen. Zentr. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 25.
79. Kirstein, Über die Dauer der Lebensfähigkeit von Krankheitserregern in der Form feinster Tröpfchen und Stäubchen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 39.
80. Klein, E., Zur Kenntnis des Schicksals pathogener Bakterien in der beerdigten Leiche. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 25.
81. Knapp, A., The differentiation of d. b., bac. aërosis and ps. d. b. by fermentation tests in the serum water medium of Hiss. (Journal of Med. Researches 1904. Vol. 7.) Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 36.
82. Kurth, Über die Diagnose der Diphtheriebazillen unter Berücksichtigung abweichender Kulturformen derselben. Arch. f. Hyg. Bd. 38.
83. Lewandowsky, Beziehungen der Pseudodiphtheriebazillen zu den Diphtheriebazillen. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 36.
84. Lipstein, Über Immunisierung mit Diphtheriebazillen. Deutsche med. Wochenschrift 1902. Nr. 46.
85. Lubowski, Über einen atoxischen und avirulenten Diphtheriestamm und über die Agglutination der Diphtheriebazillen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 35.
86. Méry und Bonnus, Du diagnostic de la d. par l'examen direct des fausses membranes. Société médec. des hôpitaux, Sitz. v. 17. Febr. 1899. Ref. n. Baumgartens Jahresber. 1899.

87. Neumann, R. O., Untersuchungen gesunder und kranker Nasen mit besonderer Berücksichtigung der Pseudodiphtheriebazillen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 40.
88. Nicolas, Note sur l'acquisition de l'agglutinabilité par un bacille de Löffler primitivement non agglutinable. Compt. rend. de la soc. de biol. 1900. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 30.
89. de Nigris, Sui metodi per la ricerca dei granuli polari nel bacillo della d. (Annali d' Igiene sperimentale 1901. Nuova serie Vol. 11.) Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 31.
90. Peck, A new differential stain for the Klebs Löffler bac. of d. Lancet 1903. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 33.
91. Piorkowski, Beitrag zur Färbung der Diphtheriebazillen. Berl. klin. Wochenschrift 1901. Nr. 9.
92. Pitfield, I) On the diagnosis of d. II) A double stain for the bac. d. The university of Pennsylvania medical Bulletin. Ref. n. Baumgartens Jahresber. 1901.
93. Preisich, Zur Bakteriologie der Diphtherie und über Mischinfektion. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 48.
94. Ravenel, The resistence of bacteria to cold. New York Med. News 1899. Bd. 94. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 28.
95. Reichenbach, Med. Gesellsch. zu Göttingen, Sitz. v. 3. Juli 1902.
96. van de Rovaart, Zur Neisserschen Färbung der Diphtheriebazillen. Zentralblatt f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 29.
97. Salus, Bakteriol. Diphtheriediagnose. Verein deutcher Ärzte zu Prag, Sitz. v. 20. Nov. 1901. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1902.
98. Santori, Sul modo di ottener brodoculture uniformemente intorbiditate di bac. d. etc. (Giorn. d. Soc. ital. d' Igiene 1903.) Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 35.
99. Schabad, Die klinische Bakteriologie der Diphtherie. Beitrag zur Differentialdiagnose des Diphtheriebacillus und Pseudodiphtheriebacillus. Jahrbuch f. Kinderheilk. Bd. 54.
100. Schanz, Zu Behrings neuester Diphtherie-Theorie. Münchn. med. Wochenschr. 1902. Nr. 2.
101. Derselbe, Xerosebazillen und ungiftige Löfflerbazillen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 22.
102. Schaufler, Zur Färbung der Diphtheriebazillen und Choleravibrionen. Allgem. med. Zentralztg. 1902. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 33.
103. Schick und Ersettig, Zur Frage der Variabilität der Diphtheriebazillen. Wiener klin. Wochenschr. 1903. Nr. 35.
104. Schödel, Das Joossche Serumagar als Nährboden für Diphtheriebazillen. Münchn. med. Wochenschr. 1900. Nr. 26.
105. Schwoner, Ein Beitrag zur Kenntnis der Pseudodiphtheriebazillen. Wiener klin. Wochenschr. 1903. Nr. 50.
106. Derselbe, Über Differenzierung der Diphtheriebazillen von den Pseudodiphtheriebazillen. Wiener klin. Wochenschr. 1902. Nr. 48.
107. Simonin et Benoit, De la d. larvée au cours des épidémies. Son diagnostic, sa fréquence et son rôle. Revue de médecine 1901. Ref. n. Zentralbl. f. Pathol. 1901.
108. Slawyk und Manikatide, Untersuchungen über 30 verschiedene Diphtheriebazillen-Stämme mit Rücksicht auf die Variabilität derselben. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 29.
109. Spirig, Die Streptothrix-(Aktinomyces-)Natur des Diphtheriebacillus. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 26.
110. Derselbe, Diphtheriebazillen einer Hausepidemie. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 30.
111. Derselbe, Studien über den Diphtheriebacillus. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 42.
112. Stader, Über die Einwirkung von Kochsalz auf Bakterien, die bei den sog. Fleischvergiftungen eine Rolle spielen. Arch. f. Hyg. Bd. 35.

113. Süsswein, Das Schicksal der Diphtheriebazillen im Verdauungskanal und die dasselbe bestimmenden Faktoren. Wiener klin. Wochenschr. 1902. Nr. 6.
114. Winslow Hill, Vorläufige Mitteilung über chromogene Kulturen von Diphtheriebazillen. Boston Board of Heath Laboratory. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 33.

III. Das Diphtherietoxin.

115. Arrhenius und Madsen, Toxines et antitoxines. Le poison diphtherique. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 36 u. 37.
116. Belfanti, Sulla natura del veleno d. Giorn. dell. R. academ. d. Med. d. Torino 1904. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 36.
117. Blumenthal, A., Beitrag zum Verhalten des Diphtheriebacillus auf künstlichen Nährböden und im tierischen Organismus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 35.
118. van Calcar, Über die Konstitution des Diphtheriegiftes. Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 39.
119. Croly, Sur la disposition de la toxine d. injectée dans de sang. Arch. de pharmacodynamie 1899. T. III. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 25.
120. Dönitz, Über die Grenzen der Wirksamkeit des Diphtherie-Heilserums. Arch. internat. de Pharmacodynamie. T. 5. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1899.
121. Dreyer und Madsen, Über Immunisierung mit den Toxinen des Diphtheriegiftes. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 37.
122. v. Dungern, Beitrag zur Kenntnis der Bindungsverhältnisse bei der Vereinigung von Diphtheriegift und Antiserum. Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 8 u. 9.
123. Marenghi, Nuove osservazioni sull' azione reciproca della tossina e dell' antitossina d. Rendiconti del R. Ist. lomb. di scienze. e lett. Milano. Ser. II. Vol. 34. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 32.
124. Morgenroth, J., Untersuchungen über die Bindung von Diphtherietoxin und Antitoxin sowie über die Konstitution des Diphtheriegiftes. Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 20 u. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 48.
125. Murillo, Über die Diphtherietoxinkurve. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 35.
126. Paladino-Blandini, I prodotti solubili dei batteri e il Paradosso di Behring. (Annal. d' Ig. speriment. Vol. XIV.). Ref. n. Zentralb. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 35.
127. Planner und Pospesching, Experimentelle Untersuchungen über die Haftung des Diphtheriegiftes. Wiener med. Wochenschr. 1905. Nr. 10.
128. Römer, P. H., Über dialysiertes Diphtheriegift. Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 8.
129. Smith, The relation of dextrose to toxin production in cultures of the d. bac. (Preliminary note.) Journ. of the Boston Soc. of Med. Scienc. 1899. Bd. 3. Ref. n. Baumgartens Jahresber. 1898.
130. Steinhardt, Notes on variations in virulence and on spontaneous agglutination (Proceedings of the New York pathologic. society 1905. (Vol. 4.) Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 36.

IV. Das Diphtherieantitoxin.

131. Atkinson, The period of development, the time of greatest accumulation and the persistence of d. antitoxin in the blood of a series of 100 horses. Proceedings of the New York patholog. society 1903.
132. Cobbet, Diphtherie beim Pferde. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 28.
133. Combe-Laboissière, Le bull. méd. 1900. Nr. 98. Ref. n. Wiener med. Wochenschr. 1901.
134. Dzerzgowski, Zur Frage nach der Entstehung des Diphtherieantitoxins unter natürlichen Lebensbedingungen der Tiere und bei deren künstlicher Immunisierung (Bolnitschnaja Gazeta Botkina 1902). Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 33.

135. Dzierzgowski, Ein Beitrag zur Vererbung der künstlichen Diphtherieimmunität. Gazeta lekarska 1901. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 30.
136. Freund, E., und C. Sternberg, Über die Darstellung des Heilkörpers aus dem Diphtherieheilserum. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 31.
137. Kayser, H., Diphtherieantitoxinbestimmungen bei Mutter und Neugeborenen. Zeitschr. f. klin. Med. 1905. Bd. 56.
138. Marx, Experimentelle Untersuchungen über die Beziehung zwischen dem Gehalt an Immunitätseinheiten und dem schützenden und heilenden Wert der Diphtherie-Heilsera. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 38.
139. Nikanorow, Versuche Immunität mittels Diphtheriegift und Antidiphtherieserum bei Tieren hervorzurufen. Arch. f. biol. Wissensch. Bd. VI. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 25.
140. Seng. Über die qualitativen und quantitativen Verhältnisse der Eiweisskörper im Diphtherie-Heilserum. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 31.
141. Wedrigailow, Zur Frage der Bereitung des starken Antidiphtherieserums. VIII. Kongress russischer Ärzte. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 31.
142. Weisbecker, Zur Behandlung der Diphtherie mit dem Serum von Diphtherie-Rekonvaleszenten. Münchn. med. Wochenschr. 1898. Nr. 39.

V. Wirkungen des Diphtherietoxins im Organismus.

143. Alt, Tabesartige Erkrankung nach Diphtherie. Altmärkischer Ärzteverein, Sitz. v. 2. Nov. 1898.
144. Babonneix, Paralyse und Neuritis ascendens bei Diphtherie. Revue mensuelle des maladies de l'enfance. April 1904. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1904.
145. Barbier, Einige Todesursachen der Diphtherie. Annal. d. méd. et chirurg. infant. 1902. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1902.
146. Bellinato, Amyloide Degeneration der Nieren und Milz nach Diphtherie. Gaz. degl. osped. 1905. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1905.
147. Bolton, Herzschwäche als unmittelbare Todesursache bei akuter Diphtherietoxämie. Lancet 1905. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1905.
148. Brodie, The physiological action of d. toxin. Brit. med. Journ. 1899. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 28.
149. Burck, Berliner med. Gesellsch., Sitz. v. 29. Nov. 1899.
150. Caporali, Il bacillo, la tossina et l'antitossina della d. nel cervello e nella rachide spinale. Annal. d'Igien. sperim. Nuova ser. Vol. I. 1900. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 31.
151. Colla, Wirkung des Diphtherietoxins direkt auf den Vagus appliziert. Sitz. der kgl. Akademie zu Turin, Sitz. v. 13. Juli 1900. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1900.
152. Comba, Frisch auftretende Amyloiderkrankung nach Diphtherie. II. ital. Kongr. f. Pädiatrie in Florenz. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1901.
153. Dietlen, Herzdilatation bei Diphtherie. Münchn. med. Wochenschr. Nr. 15.
154. Ebstein, W., Anfälle von Apnoë bei diphtherischer Lähmung. Genesung. Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 49.
155. Enriquez und Hallion, Intoxication d. et lésions gastriques. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1905. Ref. n. Med. Klin. 1905.
156. Eppinger, Die toxische Myolyse des Herzens bei Diphtherie. Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 35 u. 36.
157. Faber, E. E., Die Todesursachen bei der Diphtherie. Dissert. Kopenhagen 1903. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1903.
158. Flamini, Nierenläsionen bei Diphtherie. Il policlinico Sept. 1904. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1904.
159. Girard und Guillain, Untersuchungen des Pankreas bei Diphtherie. Soc. de biolog. Sitz. v. 30. Juni 1901. Ref. n. Wiener med. Wochenschr. 1901.

160. Gottlieb, R., Über die Herz- und Gefässwirkung des Diphtheriegiftes. Med. Klin. 1905.

161. Hamburger, Fall von seltener Lokalisation bei postd. Lähmung. Gesell. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien, Sitz. v. 16. Nov. 1905.

162. Harris, Bulbärparalyse nach Diphtherie. Lancet 1904. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1904.

163. Hayem, Gastrite dégénerative produite expérimentalement par injection intravasculaire de toxine d. Bull. et mem. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1905. Ref. n. Med. Klin. 1905.

164. Hibbard et Morissey, Glykosuria in Diphtherie. (Journ. of Exper. Med. Vol. IV. 1899.) Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 28.

165. Hollwachs, Über die Myokarditis bei der Diphtherie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 64.

166. Hopmann, Vereinigung westdeutscher Hals- und Ohrenärzte. Sitz. zu Köln 30. April 1905.

167. Knöpfelmacher, Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien, Sitz. vom 16. Febr. 1905.

168. Kraus, H., Ein Fall von postdiphtherischer Lähmung mit eigenartigen Ödemen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 50.

169. Langer, J., Zur Beurteilung der Eiweissbefunde im Harn diphtheriekranker Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 55.

170. Laslett, The pathologic of postd. paralysis. Journ. of Pathol. and Bacteriol. Jan. 1902.

171. v. Leyden, Verein f. inn. Med. Berlin, Sitz. v. 3. Dez. 1900.

172. Löwenthal, W., Über die wachsartige Veränderung des Herzmuskels bei Diphtherie. Zentralbl. f. Pathol. 1900. Bd. 11.

173. Malfi, Späte Nervenlähmung nach Diphtherie. La pediatra. 1899. I. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1899.

174. Murawjow, Über die durch Einwirkung des Diphtherietoxins und Antitoxins verursachten Veränderungen des Nervensystems des Meerschweinchens. Russ. Arch. f. Pathol. 1898. Bd. II. Ref. n. Zentralbl. f. Pathol. 1899.

175. Rainy, On the action of d. toxine on the spiral stichochrome alls. Reports or the laboratory of the roy. coll. of phys. Edinbourgh. vol. 3. 1903. Ref. n. Zentralbl. f. Pathol. 1904.

176. Ribbert, Über Myokarderkrankung nach Diphtherie. Mitt. aus den Grenzgeb. d. Chir. u. Med. 1900. Bd. 5.

177. Rist, Sur la toxicité des corps de b. d. (Soc. d. biol. 1903). Ref. n. Zentral. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 34.

178. Rolleston, Das Erbrechen bei Diphtherie. Clinical Journ. 1900. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1900.

179. Rolly, Über die Wirkung des Diphtheriegiftes auf das Herz. Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1899.

180. v. Steyskal, Klinisch experimentelle Untersuchungen über den Herztod infolge von Diphtherietoxin. Zeitschr. f. klin. Med. 1902. Bd. 44. u. 1903. Bd. 51.

181. White, Nachwirkungen der Diphtherie auf das Herz. Journ. of Americ. Assoc. 1905. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1905.

182. Zollikofer, Über den klinischen Verlauf der Diphtherie bei Serumanwendung bei besonderer Berücksichtigung der Albuminurie. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1900. 30. Jahrg.

VI. Ungewöhnliche Lokalisation der Diphtherie.

VII. Ungewöhnliche Formen der Diphtherie.

183. Dürck, Ärztlicher Verein München, Sitz. v. 20. Juni 1903.
184. Freund, Über Diphtheria vaginae und Osteomyelitis im Wochenbett. Versamml. deutscher Naturf. u. Ärzte in Meran 1905.
185. Green, The bacteriology of mastoiditis. (Journ. of the Boston Soc. of the Med. scienc. Vol. III.) Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 38.
186. Hala, Ein Fall von Eiterung mit Diphtheriebazillenbefund. Wiener klin. Rundschau 1900. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 30.
187. Kobrak, Über Mittelohrdiphtherie ohne Membranbildung. Arch. f. Ohrenheilk. Bd. 62. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 36.
188. Labbé und Demarque, Impetigo und Ekthyma mit Diphtheriebacillen. Revue mensuelle des malad. de l'enfance. Fevrier 1904. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1904.
189. Leick, Primäre Diphtherie der Vulva. Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 12.
190. Müller, A. W. K., Über seltene Lokalisation des Diphtheriebacillus auf Haut und Schleimhaut. Deutsche med. Wochenschr. 1899. Nr. 6.
191. Neisser, E., Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis von chronischem Rachendiphtheroid. Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 40.
192. Neufeld, L., Über chronische Diphtherie. Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 20.
193. Reichold, Primäre Vulva-Diphtherie. Ärztlicher Verein zu Nürnberg, Sitz. v. 21. Febr. 1901.
194. Schödel, Mitteilungen aus der städtischen Diphtherie-Untersuchungsstation in Chemnitz. Münchn. med. Wochenschr. 1900. Nr. 26.
195. Schön-Ladniewski, Über larvierte Angina d. u. follicularis. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 57.
196. Seitz, Diphtheriebacillus in einem Panaritium. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1899. Jahrg. 29.
197. Silberstein, Ein Fall von Vulvavaginitis diphtherica. Behandlung mit Heilserum. Heilung. Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 35.
198. Symes-Odery, The presence of d. b. in atroph. rhinitis. Brit. med. Journ. 1903. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 33.
199. Tavel, Über Wunddiphtherie. Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 60.
200. Uffenheimer, Ein Beitrag zum Kapitel der Nasendiphtherie. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 38.
201. Walsh, Diphtheriebacillus bei Noma. Proc. of the Pathol. society of Philadelphia 1900. Nr. 8.

VIII. Komplikationen der Diphtherie.

202. Blakeley, D. as a complication of measles. Boston med. and surg. Journ. 1901. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 31.
203. Bloch und Sommerfeld, Beiträge zur Pathogenität des Diphtheriebacillus. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 28.
204. Castronuovo, Mischinfektion bei Diphtherie. Riform. med. 1904. Nr. 8. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
205. Deguy, Les pyémies metad. Arch. gén. de méd. 1904. Ref. n. Med. Klin. 1904.
206. Forbes, Preliminary note as to the frequence and importance of the presence of d. b. in the ear discharges of scarlet fever patients. The journ. of pathol. and bacteriol. Mai 1903.
207. Fränckel, P., Die Göttinger Typhusepidemie im Sommer 1900. Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 12 u. 13.

208. Georgiewsky, Über das Scharlacherythem bei der Serumbehandlung der Diphtherie. Wratsch 1904. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1904.
209. Goodall, Ein Fall von Purpura nach Diphtherie. Lancet 1902. Ref. n. Wiener med. Wochenschr. 1902.
210. Hellström, Masern und Diphtherie. 5. nord. Kongr. f. inn. Med. zu Stockholm Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
211. Hilbert, Über die Steigerung der Giftproduktion des Diphtheriebacillus bei Symbiose mit Streptokokken. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 29.
212. Leiner, Über Influenza als Mischinfektion bei Diphtherie. Wiener klin. Wochenschrift 1901. Nr. 41.
213. Derselbe, Über die sog. scarlatiniformen Serumexantheme bei Diphtherie. Wiener klin. Wochenschr. 1902. Nr. 43.
214. Lewin, Über das klinische und path.-anatom. Verhalten des Gehörorgans bei der genuinen Diphtherie. Arch. f. Ohrenheilk. 1902. Bd. 52.
215. Marfan, Die im Jahre 1901 und 1902 beobachteten Fälle von maligner Diphtherie. Ann. de méd. et chirurg. infant. 1902. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1902.
216. Niclot, Eine Diphtherieepidemie bei Typhuskranken. Revue de méd. 1904. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1904.
217. Pearce, The general infections and complications of d. and scarlet fever. Journ. of the Boston soc. of med. 1898. Vol. 2. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 26.
218. Richardière, Tollemer, Ullmann, Soc. méd. des hôp. de Paris, Sitz. vom 21. Jan. 1898. Ref. n. Baumgartens Jahresber. 1898.
129. Roosen-Runge, Ein Fall von Diphtheriebacillen-Sepsis. Biol. Abt. d. ärztl. Ver. zu Hamburg, Sitz. v. 22. April 1902.
220. Derselbe, Ein Fall von Diphtheriebacillus-Sepsis. Münchn. med. Wochenschr. 1903. Nr. 29.
221. Schlesinger, Otogener Hirnabszess nach Diphtherie. Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur zu Breslau, Sitz. v. 8. Nov. 1901.
222. Stangenberg, Beiträge zur Kenntnis des Verhältnisses zwischen Diphtherie und Ohrenkrankheiten. Nardiskt. medicinskt. Arkiv. Kirurg. Abt. 1902. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1902.
223. Uffenheimer, Zusammenhänge zwischen Diphtherie und Scharlach. Versamml. deutscher Naturf. u. Ärzte zu Kassel 1903.
224. Valagussa-Ranelletti, Da tossina d. in rapporto alle condizioni dell' organismo. Annal. d' Igiene sperim. 1899. Vol. 9. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 25.
225. Williams, Diphtherie nach Scharlach, Rhinorrhöe und Otorrhöe. Brit. med. Journ. 1901. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1902.

IX. Wirkung und Anwendungsweise des Diphtherieantitoxins. Statistisches.

226. Arloing, Einfluss des Einführungsweges bei der therapeutischen Wirkung des Diphtherie-Heilserums. Académie des sciences, Sitz. v. 19. u. 26. Juni 1899. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1899.
227. D'Astros, Bericht in der Académie de médecine in Paris über die Diphtherie-Sterblichkeit in Marseille. 21. April 1903. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1903.
228. Bericht aus dem neuen Kinderkrankenhaus zu Leipzig (Prof. Soltmann). Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1899.
229. Berliner Ärzte Korrespondenzblatt 1902. Nr. 4.
230. Bernheim, J., Über die Pathogenese und Serumtherapie der schweren Rachendiphtherie. Leipzig und Wien bei Deuticke 1898. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 25.

231. Bing und Ellermann, Über Diphtheriestatistik. Therap. Monatsh. August 1904.
232. Bolck, Ein Beitrag zur Diphtherie-Serumwirkung. Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 35.
233. Bosse, Statistisches zur Behandlung der Diphtherie. Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 6.
234. Brownlee, The antitoxin treatment of d. in the city of Glasgow fever hospital Belvedere during six and a half years. (Glasgow med. Journ. April 1902.) Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 34.
235. Cagnoni, Intravenöse Injektion von Diphtherieserum. Gaz. degl. osped. 1899. Wiener med. Wochenschr. 1899.
236. Caiger, Serumtherapie bei Diphtherie. Brit. med. Journ. 1904. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
237. Cairns, Die intravenösen Seruminjektionen bei Diphtherie. Lancet 1902. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1903.
238. Camara-Pestana, A sôrotherapio na d. Archivos de medicina T. 1. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 25.
239. Campbell-M'Donnell, Über die Einverleibung des Diphtherieserums per os. Lancet 1901. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1901.
240. Cesare, Gaz. degl. osped. 1899. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1899.
241. Chantemesse, Société médicale des hôpit., Sitz. v. 2. u. 17. Mai 1901. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1901.
242. Chiadini, Wie lange hält sich das Diphtherie-Heilserum wirksam? Gaz. degl. osped. 1902. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1902.
243. Cnopf, Erfahrungen bei Diphtherie. Ärztl. Verein zu Nürnberg, Sitz. v. 15. Febr. 1900.
244. Cobbet, The resultat of the treatment of d. by antitoxin in London compared with that in Paris and Berlin. Lancet 1898. Ref. n. Baumgartens Jahresber. 1898.
245. Cohn, M., Erfahrungen über Serumbehandlung der Diphtherie. Mitteil. aus den Grenzgebieten der Medizin u. Chirurg. 1904. Bd. 13.
246. 3. nordischer Kongress f. innere Medizin in Kopenhagen. Diskussion über die Serumtherapie. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1902.
247. Cuno, Diphtherie-Heilserumresultate 1894—1900. Tracheotomie und Intubation. Münchn. med. Wochenschr. 1901. Nr. 20.
248. Dawson, The use of antitoxin in the treatment and prevention of d. Brit. med. Journ. 1903. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 34.
249. Degny und Weill, Manuel pratique du traitment de la d., sérothérapie, tubage, trachéotomie. Paris, Masson et Co. 1902. Ref. d. Trumpp Münchn. med. Wochenschrift 1902. Nr. 31.
250. Diphtherie oder Serumarthralgien? Société de pédiatrie, Sitz. v. 15. März 1904. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1904.
251. Dopter, Lokale Wirkung des Diphtherieserums. Gaz. degl. osped. 1905. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1905.
252. Dovertie, Beiträge zur Kenntnis der Veränderungen der Sterblichkeit an Diphtherie und Scharlach. Zentralbl. f. allgem. Gesundheitspflege. Jahrg. 20. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 31.
253. Ergebnis der Heilserumbehandlung in Österreich 1901. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1902.
254. Eroess, Über die Mortalität der Diphtherie und des Croups in den grossen Städten Ungarns mit Rücksicht auf die Serumtherapie. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 60.
255. Esch, Diphtherieheilserum und Suggestion. Therap. Monatsh. Febr. 1904.
256. Faber, E. E., Der Einfluss der Serumbehandlung auf die Diphtheriemortalität. Jahrb. f. Kinderheilk. 59.

257. Felix, Die Serotherapie der Diphtherie. Spitalul. 1902. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1902.
258. Fels, Diphtherie und Croup mit und ohne Serum. Wiener med. Presse 1904. Nr. 51 u. 52.
259. Galatti, Erfolg der Serumtherapie bei der diphtherischen Larynxstenose. XIII. internat. med. Kongr. zu Paris 1900. Ref. n. Wiener med. Wochenschr. 1901.
260. Geissler, Beitrag zur Serumbehandlung der Diphtherie. Deutsche med. Wochenschrift 1903. Nr. 17.
261. Gettlich, Nebenwirkung des Diphtherieserums. Praegl. lekarski 1904. Nr. 33. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
262. Goodall, Der Wert der Antitoxinbehandlung bei Diphtherie. Brit. med. Journ. 1899. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1899.
263. Gregory, D. of throat, nares, conjunctivae and urethra. Lancet 1898. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 25.
264. Hellström, Om antidifteriserumbehandlingen. Hygiea 1900. Bd. 62. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 31.
265. Henke, Heilversuche mit dem Behringschen Diphtherie-Heilserum an Meerschweinchen. Virchows Arch. Bd. 154.
266. Hermann, The other side of the antitoxin question. Med. Record 1899. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 26.
267. Jäger, Die Resultate der Diphtheriebehandlung im Mühlhauser Bürgerspital vor und nach der Anwendung des Behringschen Serums. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 73.
268. Jaenicke, Diphtheriestatistik eines praktischen Arztes. Therapie der Gegenwart 1902. Heft 5. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 31.
269. Jelineck, Die Resultate der Behandlung der Diphtherie mit Heilserum. Eine statistische Zusammenstellung von Publikationen aller Länder. (Das österr. Sanitätswesen, Beil. zu Nr. 52. 1900.) Ref. n. Baumgartens Jahresber. 1900.
270. Jordan, Die Diphtheriemortalität in den grossen Städten der vereinigten Staaten. Philadelphia Med. Journ. 1899. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1899.
271. Kassowitz, Audiatur et altera pars. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 52.
272. Kaupe, Idiosynkrasie gegen Diphtherie-Heilserum. Berliner klin. Wochenschr. 1900. Nr. 44.
273. Körösy, Zur Serumstatistik. Therap. Monatsh. Sept. 1898.
274. Kraus, Beitrag zur Frage der Haltbarkeit des Diphtherie-Heilserums. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 61.
275. Landwehr, Ein Jahr Serumbehandlung in der Landpraxis. Deutsche med. Wochenschrift 1899. Ther. Beil. S. 9.
276. Légendre, Société de Pédiatrie, Sitz. v. 18. März 1902. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1902.
277. Lyon, D. the serum treatment in general practice. New York Med. Journ. 1899. Bd. 69. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 28.
278. Northrup, The serum treatment of d. in the New York Foundling Hospital during 1899. New York Med. News 1899. Bd. 74. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 28.
279. Biggs, The serum treatment and its results. New York Med. News. 1899. Bd. 75. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 28.
280. Malot, Incidents postserotherapiques. Bull. de la soc. méd. des hôpit. de Lyon 1904. Ref. n. Med. Klin. 1905.
281. Marcus, Diphtherie und Scharlach. Therap. Monatsh. Okt. 1898.
282. Marfan, Statistik über Diphtherie. Soc. médic. des hôpit. Dez. 1904. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1905.
283. Markuse, Ist Diphtherie-Heilserum ein Heilmittel? Arch. f. Kinderheilk. Bd. 26.

284. Martin, Lokale Anwendung des Diphtherieserums. Société de Biologie, Sitz. v. 2. u. 16. Mai 1903. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1903.
285. Marx, Die Haltbarkeit des Diphtherieserums. Festschrift zum 60. Geburtstage von R. Koch. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 35.
286. Mc Collom, A clinical study of Eight hundred cases of d. at the South department of the Boston City Hospital. Med. and surgic. reports of the Boston City Hospital. Ref. n. Zentralbl. f. Pathol. 1901.
287. Mikousson, Die Gefahren antidiphtherischer Injektionen. La sem. méd. 1899. Nr. 50. Ref. n. Wiener med. Wochenschr. 1899.
288. Mirinescu, Die Serotherapie der Diphtherie. Spitalul 1902. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1902.
289. Mitscha, Die Erfolge der Heilserumtherapie bei Diphtherie im politischen Bezirk Melk während 5 Jahren. Wiener klin. Wochenschr. 1902. Nr. 21.
290. Muir, Intravenöse Einspritzung von Diphtherie-Heilserum. Lancet 1904. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1905.
291. Müller, Beitrag zur Statistik der Diphtheriemortalität in Deutschland. Kongr. d. deusch. Naturf. u. Ärzte in Hamburg 1901.
292. Derselbe, Haltbarkeit des Antidiphtherieserums. Zentral. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 38.
293. Munn-Denver, Über die Abnahme der Diphtheriesterblichkeit seit Einführung des Heilserums. Journ. of the Americ. med. Assoc. 1899. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1900.
294. Nash, Die Behandlung der Diphtherie. Praktioner 1905. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1905.
295. Neisser, Enquête des ärztlichen Vereins zu Frankfurt a. M. über eine Diphtherieepidemie April bis Mai 1903 und Henius Beiträge zur Diphtherieepidemie April bis Mai 1903 zu Frankfurt a. M. Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 11.
296. Nestor-Tirard, Über die lokale und allgemeine Behandlung der Diphtherie. 70. Jahresvers. der Brit. med. Assoc. zu Manchester 1902. Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1902.
297. Nicolas und Arloing, Essais d'immunisation expérimentale contre le bacille de Loeffler et ses toxines par l'ingestion du serum antid. Journ. de phys. et de pathol. générale. T. II. 1900. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 28.
298. Oberwinter, Über die nach Injektion von Diphtherie-Heilserum auftretenden Exantheme insonderheit über die scharlachähnlichen. Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 51 u. 52.
299. Offizieller österreichischer Bericht über die Infektionskrankheiten aus dem Jahre 1898. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1899.
300. Paltschikowski, Einige experimentelle Beobachtungen über die Veränderungen des antidiphtherischen Serums und der Toxine bei Einfuhr derselben in die Nahrungswege. Botkins Krankenhauszeitung 1898. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 25.
301. Pave, Diphtherie, Toxin und Antitoxin. Kongr. des ital. Vereins f. inn. Medizin. Rom 1899.
302. Pickema, Resultaten der therapeutische en preventive anwending van het te Utrecht bereide antid. Serum. Dissert. Utrecht 1900. Ref. n. Baumgartens Jahresber. 1900.
303. Pulawski, Zur Statistik der Diphtherie-Heilserumtherapie. Deutsche med. Wochenschrift 1903. Nr. 28.
304. Ransom, Diphtherielähmung und Antitoxin. Journ. of Patholog. and Bacteriol. Juli 1900. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1900.
305. Rauchfuss, Die Anwendung des Diphtherie-Heilserums in Russland. XII. intern. mediz. Kongr. 1899. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 25.

306. Rautenberg, Bericht über die Diphtherieepidemie in Königsberg im Jahre 1902. Verein f. wissensch. Heilkunde in Königsberg. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1903.
307. Richardière, 1178 Fälle von Diphtherie. XIII. intern. med. Kongr. Paris 1900. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1900.
308. Risel, Das Verhalten der Diphtherie-Sterblichkeit in Halle a. S. unter dem Einfluss der Wohnungsdesinfektion und Heilserumbehandlung. Verein der Ärzte in Halle a. S., Sitz. v. 8. Juli 1903.
309. Ritter v. Rittershain, Erfahrungen über die in den letzten 4 Jahren beobachteten Serumexantheme. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 55.
310. Robert, Die Wirkung des Diphtherie-Heilserums in Madrid. XIII. intern. mediz. Kongr. zu Paris 1900. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1900.
311. Schmidt, Resultate der Serumbehandlung im Rigaschen Stadtkrankenhause. Petersburger med. Wochenschr. 1899. Nr. 38. Ref. n. Baumgartens Jahresber. 1899.
312. Schmidt-Monnard, Bemerkungen zu dem Aufsatz von Dr. Trumpp: Progrediente Diphtherie bei rechtzeitiger Serumbehandlung. Münchn. med. Wochenschr. 1901. Nr. 7.
313. Schön-Ladniewski, Serumbehandlung der Diphtherie. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 60.
314. Schürmayer, Widersprüche der Diphtheriestatistik. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 28.
315. Schütze, Ein Fall von Diphtherie mit Erythema nodosum und Gelenkschwellungen ohne Serumbehandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1899. Nr. 49.
316. Serumtherapie und Diphtherie. Sammelforschung des staatlichen Instituts für Herstellung von Diphtherie-Heilserum in Wien. Das österr. Sanitätswesen 1898. Nr. 49.
317. Siegert, Erfolge der Serumtherapie und Statistik. Unterelsäss. Ärzteverein, Sitz. v. 17. Nov. 1900.
318. Derselbe, Vier Jahre vor und nach der Einführung der Serumbehandlung der Diphtherie. Auf Grund von 37000 operierten Fällen von Larynxdiphtherie im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 52.
319. Derselbe, Tetanusinfektion mit tödlichem Ausgang infolge von Diphtherie-Heilseruminjektionen in Italien. Münchn. med. Wochenschr. 1901. Nr. 4.
320. Derselbe, Die Diphtherie in den Wiener Kinderspitälern 1886—1900. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 55.
321. Sievers, Statistische Mitteilungen über 200 mit Heilserum behandelte Diphtheriefälle. 3. nord. Kongr. f. inn. Medizin in Kopenhagen. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1902.
322. Silberstein, Beitrag zur Heilserumbehandlung der Diphtherie. Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 25.
323. Slawyk, Beiträge zur Serumbehandlung der Diphtherie. Gesellsch. der Charité-Ärzte zu Berlin, Sitz. v. 23. Nov. 1899.
324. Smith, Laryngo-tracheo-bronchiale Diphtherie etc. Intercol. med. Journ. of Australasia 1899. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1899.
325. Stanley, Über Hautausschläge durch Diphtherie-Heilserum. Brit. med. Journ. 1902. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1902.
326. Statistik des Königreichs Preussen n. Münchn. med. Wochenschr. 1901.
327. Szontagh, Ein Fall von eigentümlicher Erkrankung bei Diphtherie-Heilserumanwendung, Arch. f. Kinderheilk. Bd. 28.
328. Tonkin, 200 sich folgende Fälle von Diphtherie, die mit Antitoxin behandelt wurden. Lancet 1899. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1899.
329. Trollander, Diphtherie in Kisa 1899—1902. Hygiea 1904. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1904.

330. Trumpp, Progrediente Diphtherie bei rechtzeitiger Serumbehandlung. Münchn. med. Wochenschr. 1901. Nr. 3.
331. Turner, The d. mortality of the three principal Australian colonies for the past fifteen years, with special reference of the influence of antitoxin on the death-rate. Brit. med. Journ. 1899. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 27.
332. Vogelsberger, Über die Anwendung eines neuen Serums bei Diphtherie. Diss. Berlin 1905.
333. Walker, Über Diphtherie. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1900. Nr. 24.
334. Wassermann, Über eine neue Art von Diphtherieserum. Deutsche med. Wochenschrift 1902. Nr. 44.
335. Weill, Die Diphtherie im Spital des enfants malades im Jahre 1901—02. Société médicale des hôpitaux, Sitz. v. 12. Juni 1903. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1903.
336. Weissenberger, Diphtherie-Serumtherapie und Intubation im Kinderspital zu Basel. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 52.
337. Wenner, Die Resultate der Diphtheriebehandlung seit Einführung des Diphtherie-Heilserum am Kinderspital Zürich. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 27.
338. Wennerberg, Einfluss der Serumtherapie auf die Mortalität an Diphtherie und Croup in Göteborg. Hygiea 1905. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1905.
339. Wettstein, Weitere Mitteilungen über die Resultate der Diphtheriebehandlung mit besond. Berücksichtigung der Serumtherapie. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1903. Bd. 10.
340. Wieland, Das Diphtherie-Heilserum, seine Wirkungsweise und Leistungsgrenzen bei operativen Larynxstenosen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 57.
341. Derselbe, Über Diphtherie-Heilserum. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1903. Nr. 15.
342. Winselmann, Das Diphtherieserum in der allg. Praxis. Deutsche med. Wochenschrift 1903. Nr. 50.
343. Zucker, Effekt des Diphtherieserums bei wiederholter Erkrankung. Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 44.

Anhang zu IX: Therapeutische Massnahmen nicht spezifischer Natur.

344. Alsberg und Heimann, Über die Indikationsstellung der operativen Behandlung der diphtherischen Larynxstenose Arch. f. Kinderheilk. Bd. 33.
345. Barbier, Aussichten der Tracheotomie und Intubation bei der Diphtherie. Société médicale des hôpitaux, Sitz. v. Nov. 1904. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1905.
346. Behrmann, Zur Prophylaxe der septischen und phlegmonösen Diphtherie. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 29.
347. Biernacki und Minz, Über die Intubierung bei Diphtherie des Larynx. Brit. Med. Journ. 1904. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1904.
348. Biernacki, Die Behandlung der schweren Diphtherie. Edinb. Med. Journ. 1901. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1902.
349. v. Bókay, Über den gegenwärtigen Stand der Intubation. Kongress deutscher Naturf. u. Ärzte zu Hamburg 1901.
350. Derselbe, Das Intubationstrauma. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1901.
351. Derselbe, Beiträge zur Lokalbehandlung der im Gefolge der Intubation entstandenen Geschwüre des Kehlkopfs. Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 47.
352. Derselbe, Offener Brief an die Redaktion des Jahrbuchs für Kinderheilkunde. Bd. 52 dieser Zeitschr.
353. Busch, Zur Therapie der postdiphtherischen Lähmungen. Wiener med. Presse 1904. Nr. 50.
354. Eghiaian, Zur Kasuistik der operativen Behandlung des diphtherischen Larynx croup. Diss. Berlin 1899.

355. Egidi, Über Intubatio laryngea. Sitzung der Società lancisiana zu Rom. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1901 (Röm. Brief).
356. Ewart, Kann der Zeitraum, in welchem Diphtheriekranke anstecken können, verkürzt werden und kann die Weiterverbreitung der Krankheit verhindert werden. Edinb. Med. Journ. 1900. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1900.
357. Folger, Zur Lehre vom erschwerten Decanulement und dessen Behandlung bei tracheotomierten diphtheriekranken Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 54.
458. Ganghofner, Über das Verhältnis von Intubation und Tracheotomie bei der Behandlung der diphtherischen Larynxstenosen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 55.
459. Guinon, Netter, Das Kollargol in der Kinderpraxis. Société de Pédiatrie, Sitz. v. 21. Juni 1904. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1904.
460. Hagenbach-Burckhardt, Über Dekubitus und Stenosen nach Intubation. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte Bd. 30.
361. Hassan Mahmond Pascha, Le jus de citron et son emploi en médecine. XIV. internat. med. Kongr. in Madrid 1903.
362. Hecker, Örtliche Ätzungen bei Diphtherie. Therap. Monatsh. 1904. Jan.
363. Judd, Die Kalomelbehandlung der Diphtherie. New York Med. Journ. 1899. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1899.
364. Justi, Kollargolpinselungen bei Angina und Diphtherie. Münchn. med. Wochenschrift 1904. Nr. 49.
365. Kurt, Über ein natürliches Schutzmittel bei Angina d. und Angina scarlatinosa. (Eine neue Heilmethode.) Wiener med. Wochenschr. 1901. Nr. 44.
366. Laslett, Die Behandlung schwerer Fälle von Diphtherie mit Kochsalzinfusionen. Lancet 1900. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1901.
367. Marx, Über Intubation in der Privatpraxis. Münchn. med. Wochenschr. 1900. Nr. 46.
368. Mayer, Heilserum und Tracheotomie. Münchn. med. Wochenschr. 1899. Nr. 47.
369. Novikov, Anwendung von Wasserstoffsuperoxyd bei Diphtherie. Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 33.
370. Quadflieg, Über Intubation. Versamml. deutscher Naturf. u. Ärzte zu Aachen 1900.
371. Pels-Leusden, Die operative Beseitigung der Intubationsstenosen des Larynx und der Trachea bei Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 55.
372. Pesca, 250 Diphtheriefälle. Verein böhm. Ärzte in Prag, Sitzungsber. v. April-Juli 1904.
373. Pfaundler, Zur Kenntnis der Spätstörungen nach Tracheotomie und Intubation. Münchn. med. Wochenschr. 1901. Nr. 43.
374. Rahn, Tracheotomie und Intubation als Stenoseoperation bei Diphtherie. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 55.
375. v. Ranke, Über die Behandlung des erschwerten Decanulement infolge von Granulombildung nach Intubation und sekundärer Tracheotomie. Münchner med. Wochenschr. 1901. Nr. 43.
376. Riegler, Über die Behandlung der Rachendiphtherie mit Jodsäure und Wasserstoffsuperoxyd. Wiener med. Blätter. 1899. Nr. 45.
377. v. Ritter, Zur Kenntnis der Atresia laryngis post intubationem. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 32.
378. Rudolph, Therapie der diphtherischen Larynxstenosen. Therap. Monatsh. 1905. Okt.
379. Scheppegrell, Diphtherie der Nase. Journ. of Americ. Assoc. 1904. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
380. Schlesinger, Die Intubation bei der diphtherischen Larynxstenose in der Privatpraxis. Unterels. Ärzteverein in Strassburg, Sitz. v. 4. Febr. 1899.
381. Steinhardt, Bericht über Intubation. Nürnb. med. Gesellsch., Sitz. v. 15. Febr. 1900.

382. Ströll, Behandlung der Diphtherie mit Myrrhentinktur und Thymolinhalationen. Allg. med. Zentralztg. 1904. Nr. 46. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1904.
383. Thümer, Behandlung der diphtherischen Stenosen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 59.
384. Trumpp, Entgegnung auf die Arbeit von Siegert „4 Jahre vor und nach der Einführung der Serumbehandlung bei Diphtherie". Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 52.
385. Derselbe, Das fernere Schicksal der überlebenden tracheotomierten und intubierten Kinder. Münchn. med. Wochenschr. 1901. Nr. 43.
386. Wolkowitsch, Ein Beitrag zur Behandlung der chron. Larynxstenose. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1902. Bd. 64.
387. Zdekauer, Formalin bei Diphtherie. Prager med. Wochenschr. 1902. Nr. 8.

X. Die Diphtherieprophylaxe.

388. Aaser, Prophylaktische Massnahmen gegen die Diphtherie. Berl. klin. Wochenschrift 1905. Nr. 38.
389. Allan, Die prophylaktische Wirkung des Diphtherie-Heilserums. Treatment 1899. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1899.
390. Aust, Entstehung und Verbreitung der Diphtherie. Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspflege Bd. XXXI.
391. Berry, An epidemie of d. demonstrating in a marked degree, its contagious nature and the value of immunisation. Medical Record 1898. Nr. 1423. Ref. n. Baumgartens Jahresber. 1898.
392. Blake, Resultate von 35 prophylaktischen Injektionen von antidiphtherischem Serum. Lancet 1901. Ref. n. Baumgartens Jahresber. 1901.
393. Cones, Results of the immunisation of fifty children at St. Mary's infant asylum with the antitoxin of d. Boston Med. and Surg. Journ. 1898. Vol. CXXXIX. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. XXVI.
394. Über den Wert prophylaktischer Seruminjektionen bei der in Cambridge und Chesterton ausgebrochenen Diphtherie-Epidemie. Lancet 1900. Nov. Leitartikel. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1901.
395. Gabritschewsky, Zur Prophylaxe der Diphtherie. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36.
395a. Derselbe, Über prophylaktische Massnahmen im Kampfe gegen die Diphtherie. Russk. arch. patol. klinitsch. medic. i bacteriolog. Bd. 7. Ref. n. Baumgartens Jahresber. 1899.
396. Geirsvold, Die Bekämpfung der Diphtherie durch präventive Injektionen von Diphtherie-Heilserum. Norsk Mag. f. Lägevidensk. Ref. n. Münch. med. Wochenschrift 1904.
397. Guinon, Prophylaxe der Diphtherie durch das Heilserum. Société de Pédiatrie, Sitz. v. 11. März 1901. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1901.
398. Ibrahim, Über Schutzimpfungen mit Diphtherie-Heilserum. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 11.
399. Lop, Präventivimpfung bei Diphtherie. Bull. méd. 1905. Ref. n. Wiener med. Wochenschr. 1905.
400. Martin, Die Prophylaxe der Diphtherie in der Praxis. Société de médecine publique et d'hygiène professionelle, Sitz. v. 25. Jan. 1899. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1899.
401. Naether, Versuche über die Beseitigung der Diphtheriebazillen aus der Mundhöhle von Rekonvaleszenten. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1900.
402. Nesbrock, Prophylaxe der Diphtherie in Minnesota. Journ. of Americ. Assoc. 1905. Nr. 12.
403. Netter, Société de Pédiatrie, Sitz. v. 14. Mai 1901. Ref. n. Münchn. med. Wochenschrift 1901.
404. Derselbe, Schutzimpfungen mit Diphtherie-Heilserum. Académie de méd., Sitz. v. 28. Jan. 1902. Ref. n. Münchn. med. Wochenschr. 1902.

405. Neumann, Schutzimpfung bei Diphtherie. Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 36.
406. Porter, Der Wert der Antitoxinbehandlung in der Prophylaxe der Diphtherie. Lancet 1901. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1901.
407. Rudolf, Antitoxin in der Behandlung und Prophylaxe der Diphtherie. Brit. Med. Journ. 1903. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1903.
408. Scheiber, Prophylaxis bei Diphtherie. Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 44.
409. Sevestre, Präventivimpfungen mit Diphtherie-Heilserum. Académie de méd., Sitz. v. 1. Apr. 1902. Ref. n. Münch. med. Wochenschr. 1902.
410. Uvstedt, Diphtherie-Prophylaxe. Norsk Mag. f. Laegevid. 1904. Nr. 6. Ref. n. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
411. Veeder, Desinfection within or without the body in d. Boston Med. and Surg. Journ. 1901. Ref. n. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. XXX.
412. Wesener, Resultate der prophylaktischen Impfung mit Diphtherie-Heilserum im städt. Mariahilfkrankenhaus zu Aachen. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 12.
413. Wieland, Über Diphtherie und ihre Behandlung. Med. Klinik 1905.
414. Zuppinger, Über den Wert der Schutzimpfungen gegen Diphtherie. Wiener klin. Wochenschr. 1904. Nr. 2.

I. Ätiologie.

Während schon längst von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren die Überzeugung vertreten wird, dass der Löfflersche Diphtheriebacillus als Erreger der Diphtherie anzusehen sei, sind bis in die jüngste Zeit hinein immer noch Stimmen laut geworden, welche die ätiologische Bedeutung des Diphtheriebacillus leugnen.

Vor allem Kassowitz (26 u. 27) bestreitet nach wie vor, dass der „sogenannte" Diphtheriebacillus der Urheber der Diphtherie sei. Er begründet diese Auffassung, indem er angibt, dass er bei vielen Kindern, die klinisch keine Diphtherie hatten, Diphtheriebazillen im Rachen nachweisen konnte, dass er sie andererseits in einer Reihe schwerer Diphtheriefälle vermisste und dass gerade bei diesen Fällen ohne Bazillenbefund nicht selten postdiphtherische Lähmungen vorkamen.

Auch Zupnik (54) schliesst aus der Tatsache, dass er Diphtheriebazillen auf der Schleimhaut Gesunder fand, wo sie, ohne Diphtherie zu erzeugen, lange liegen blieben, dass der Diphtheriebacillus nicht der Erreger der Diphtherie sei.

Strassburger (48) misst auf Grund seiner in Bonn beobachteten Diphtheriefälle, die ausserordentlich milde verliefen, obwohl die betreffenden Individuen virulente Löfflerbazillen beherbergten, dem Diphtheriebacillus nur eine geringe krankmachende Wirkung bei.

Diesen spärlichen negativen steht auch in den letzten Jahren eine Summe positiver Angaben gegenüber und wenn Escherisch (13) in seinem Säkularartikel die ätiologische Bedeutung des Diphtheriebacillus entschieden betont, so lässt sich dafür auch aus der jüngsten Zeit wieder eine Fülle zum Teil sehr überzeugenden Beweismateriales beibringen.

Zunächst seien die Versuche an Tieren erwähnt, bei denen es einigen Autoren gelang, mit dem Diphtheriebacillus auf experimentellem Wege Veränderungen hervorzurufen, die der Rachen- und Kehlkopfdiphtherie des Menschen analog oder doch sehr ähnlich waren.

So konnte Henke (21) an der Trachea von Kaninchen nach leichter Läsion der Schleimhaut durch Einbringen von Diphtheriebazillen pseudomembranöse Prozesse erzeugen.

Wenn die so entstandene Affektion mit der menschlichen Diphtherie auch nicht völlig identisch war, so spricht für die Gleichartigkeit des Prozesses doch der Umstand, dass sich in den experimentellen Pseudomembranen wieder Diphtheriebazillen und zwar in gleicher Anordnung, wie in den Pseudomembranen der menschlichen Diphtherie nachweisen liessen. Mit andern Bakterienarten, die sich auch in menschlichen Pseudomembranen finden, mit Strepto- und Staphylokokken, liess sich keine experimentelle Pseudomembranbildung erzeugen.

Fräulein Stecksén (47) bestätigte die Versuche von Henke. Es gelang ihr durch Einreiben von Diphtheriebazillen in die Trachealschleimhaut von Kaninchen Pseudomembranbildung hervorzurufen, während dies mit andern Bakterienarten nicht möglich war.

Für die Fähigkeit der Diphtheriebazillen ganz allgemein pathologisch-anatomische Veränderungen zu setzen, sprechen auch die Versuche von Meyer (33), der durch intravenöse Injektion von Diphtheriebazillen bei gleichzeitiger Verletzung einer Herzklappe Endokarditis erzeugen konnte. Für die spezifische Natur der bei den erst erwähnten Tierversuchen beobachteten Veränderungen sprechen andere Experimente von Henke (265), Dietrich (12) und Nartowski (35), denen es gelang, die durch die Löfflerbazillen oder ihre Toxine künstlich erzeugten Prozesse durch Seruminjektionen wieder günstig zu beeinflussen. Die Versuche von Henke und Dietrich beziehen sich auf die Behandlung der experimentell erzeugten Pseudomembranen, Nartowski hat sich mit den Veränderungen beschäftigt, welche durch Einverleibung des Diphtherietoxins an den Nervenzellen gesetzt werden und die nach seinen Beobachtungen unter dem Einfluss des Heilserums wieder zurückgehen können.

Weiterhin bestätigen eine Anzahl neuerer Arbeiten die längst wohlbegründete Erfahrung, dass der Diphtheriebacillus im Rachen diphtheriekranker Individuen nahezu konstant vorkommt. Wesener (51) hatte bei der Untersuchung von rund 1000 Fällen fast stets positive, durch das Tierexperiment erhärtete Resultate; in manchen Fällen waren es Reinkulturen von Diphtheriebazillen ohne Beimengung von Streptokokken. Schödel (44) hatte bei einer freilich, nur kleinen Zahl von 50 Fällen nur einmal Zweifel an der bakteriologischen Diagnose.

Scheller (43) ist auf Grund seiner Untersuchungen an 2982 Fällen der Ansicht, dass die Diphtheriebazillen nur bei Diphtheriekranken und deren nächster Umgebung vorkommen und Rubens (40) geht sogar so weit, dass er das Heilserum nur dann angewendet wissen will, wenn die bakteriologische Untersuchung die Anwesenheit von Diphtheriebazillen festgestellt hat. Josias (24) fand in 709 Fällen von klinischer Diphtherie nur 580mal den Löfflerbacillus. Doch wenn hier, ebenso wie bei anderen Untersuchungsreihen eine Anzahl klinisch sicherer Diphtheriefälle die Diphtheriebazillen vermissen lässt, so erklärt Scheller diesen scheinbaren Widerspruch zwischen klinischer und bakteriologischer Diagnose wohl mit Recht aus der Unzulänglichkeit der Untersuchung. Vor allem soll man auch, ehe man sich bei einer klinisch sicheren Diphtherie nach ein- oder mehrfach negativem Ausfall der bakteriologischen Untersuchung entschliesst, zu sagen: Hier sind keine Diphtheriebazillen vorhanden, der Fälle gedenken, wo es bei anfänglich negativen Befunden nach vielfachen Untersuchungen später noch gelang, Diphtheriebazillen nachzuweisen.

So teilt Seibert (45) einen Fall mit, wo es erst bei der vierten Untersuchung am achten Tage nach der Serumeinspritzung gelang, die Diphtheriebazillen zu züchten. Auch Lie (29) betont die Wichtigkeit möglichst viele Proben zu entnehmen und sie lange Zeit zu beobachten, ebenso ist Billings (4) der Ansicht, dass man sich nicht mit dem negativen Ausfall einer Kultur begnügen, sondern häufiger untersuchen soll.

Czerno-Schwarz (10) formuliert die Bewertung der bakteriologischen Befunde für die Diagnose der Diphtherie folgendermassen: Die Anwesenheit von Diphtheriebazillen beweist die Existenz einer Diphtherie, falls auch das klinische Bild dafür spricht. Findet man bei mehrfacher Untersuchung keine Diphtheriebazillen, so kann man Diphtherie ausschliessen.

Steht der klinische Befund mit dem positiven Ausfall der bakteriologischen Diagnose im Widerspruch, so bleibt die Diagnose zweifelhaft.

Ausserordentlich beweisend für die Auffassung, dass nichts anderes, als die Löfflerbazillen die Erreger der Diphtherie sind, können die folgenden Mitteilungen angesehen werden. Cuno (9) berichtet über eine Hausepidemie, welche durch eine Schwester hervorgerufen war, die Diphtheriebazillen beherbergte, ohne selbst krank zu sein. Ein Vergleich des Dienstgangs dieser Schwester mit der Zeit des Auftretens der Diphtherie in den einzelnen Fällen ergab, dass die ganzen Diphtherieerkrankungen mit dem Dienstgang dieser Schwester gingen. Mit der Isolierung der Schwester erlosch die Epidemie.

Hassenstein (20) teilt einen Fall mit, wo eine Hebamme, die selbst gesund war, in deren Familie aber mehrere Diphtheriefälle vor-

gekommen waren, eine Wöchnerin an den Genitalien und den Säugling an der Nabelschnurwunde mit Diphtheriebazillen infizierte. Einige Tage später erkrankten das Dienstmädchen und Kindermädchen an Rachendiphtherie.

Büsing (7) gibt an, wie eine Krankenschwester, die Diphtheriebazillen beherbergte, dabei aber klinisch nur die Erscheinungen einer leichten Angina hatte und deshalb ihren Dienst zunächst noch weiter versah, drei Kinder an Diphtherie infizierte.

Cobbett (8) berichtet über eine Epidemie, die in einer Schule zu Cambridge ausbrach und die veranlasst war durch einen Knaben, der angeblich nur einen Schnupfen hatte, in Wirklichkeit aber Träger von Diphtheriebazillen war und dadurch die Schule verseuchte.

Ebenso teilen Neumann (37) und Wolff (53) Fälle mit, die unter dem Bild des einfachen Schnupfens verliefen, wo aber Diphtheriebazillen in der Nase vorhanden waren und wo diese Diphtheriebazillen gelegentlich eine Weiterverbreitung der Diphtherie veranlassten.

Ballin (1) und Schaps (41), die gleichfalls in Fällen von Rhinitis leichterer und schwererer Art Diphtheriebazillen fanden, sind freilich der Ansicht, dass es sich hier nur um zufällige und unschädliche Schmarotzer handle.

Für eine Anzahl Fälle lässt es sich freilich nicht von der Hand weisen, dass der Diphtheriebacillus gelegentlich zu einem einfachen Schmarotzer herabsinkt, sei es dadurch, dass seine Virulenz vorübergehend stark abgeschwächt ist, oder dass er bei Personen vorkommt, die einen erhöhten Grad von Widerstandsfähigkeit dem Bacillus gegenüber besitzen, und so sind die Fälle, wo der Diphtheriebacillus auf den Schleimhäuten Gesunder schmarotzt, ohne eine Diphtherie zu erzeugen, namentlich in der Umgebung von Diphtheriekranken, nichts allzu Seltenes. Kober (28), der umfängliche Erhebungen über diesen Punkt angestellt hat, gibt an, dass der Diphtheriebacillus in der Umgebung Diphtheriekranker in 18,8 % der untersuchten Fälle gefunden wird. Unter 600 Fällen, die nicht aus der Umgebung Diphtheriekranker stammten, konnte er die Bazillen in nur 2½ % der Fälle nachweisen und bei 10 von diesen 15 Fällen bestand auch irgend ein Zusammenhang mit einem Diphtherieherd. Hewlett und Murray (23) dagegen fanden bei 385 Kindern, die wegen beliebiger Leiden ins Viktoriaspital in London aufgenommen wurden, 58 mal den Diphtheriebacillus, ohne dass dabei klinisch eine Diphtherie bestand.

Smith (46) hinwiederum konnte bei Individuen, die mit Diphtheriekranken nicht in Berührung gekommen waren, nur dreimal bei einer Untersuchungsreihe von 1511 Fällen den Diphtheriebacillus nachweisen,

dagegen fand er ihn bei Menschen, die mit Diphtheriekranken in Berührung standen, häufig. Diese letztere Beobachtung bestätigt auch Graham-Smith (17).

Dafür, dass die Diphtheriebazillen mitunter eine starke Abschwächung ihrer Virulenz erfahren, sprechen Mitteilungen von Rothmann (39) und Wagner (50), wo im Anschluss an echte Diphtheriefälle in der Umgebung der betreffenden Individuen, ganz leichte, abortiv verlaufende Infektionen auftraten.

Doch müssen die Diphtheriebazillen, die im Rachen Gesunder schmarotzen, in ihrer Virulenz keineswegs eine Veränderung erfahren haben und sie können ihre pathogene Wirksamkeit entfalten, sobald ein Locus minoris resistentiae an dem Ort ihres Vorkommens geschaffen wird. Es illustriert dies sehr hübsch ein Fall von Scheller und Stenger (42). Er betrifft eine Patientin, die mit Diphtheriekranken in Berührung gewesen war und Diphtheriebazillen beherbergte, ohne jedoch die klinischen Erscheinungen einer Diphtherie zu haben. Die Patientin liess an sich eine Operation in der Nase vornehmen, die sie aus äusseren Gründen nicht aufschieben wollte und bekam im Anschluss an diese Operation eine veritable Rachendiphtherie.

Man kann nach dem Gesagten die Fälle, bei denen Diphtheriebazillen im Rachen gefunden wurden, ja wohl nicht als Diphtherie bezeichnen, solange klinische Erscheinungen fehlen. Doch bedeutet das Vorhandensein der Bazillen immerhin, wie der letzterwähnte Fall zeigt, eine gewisse Gefahr für die betreffenden Individuen, ausserdem können die Bazillenträger für ihre Umgebung gefährlich werden und man soll diese deshalb nach Möglichkeit vor ihnen schützen.

Es ist deshalb die bakteriologische Überwachung der Schulen, die Thomas (49) vorschlägt, dort, wo sie sich durchführen lässt, wohl gerechtfertigt, ebenso der Rat von Madsen (32), Diphtherierekonvaleszenten erst dann aus der Behandlung zu entlassen, wenn bei dreimaliger Untersuchung keine Diphtheriebazillen mehr gefunden werden. Auch Mulert (34) tritt dafür ein, die Diphtherierekonvaleszenten solange im Krankenhaus zu halten, bis die Bazillen verschwunden sind.

Freilich lässt sich dieser Rat aus äusseren Gründen häufig nicht befolgen, denn wie Prip (38), Boucart (6), Eschweiler (14) und Macgregor (31) mitteilen, finden sich die Bazillen bei Individuen, die eine Diphtherie durchgemacht haben, oft noch nach Monaten im Nasenrachenraum. Andere Autoren, wie Williams (52), sind auch weniger ängstlich. Eine Anzeigepflicht soll nach Williams auch nur dann obligatorisch sein, wenn neben dem bakteriologischen Befund auch klinische Erscheinungen bestehen.

Anhang zu I.:

Verbreitungsweise des Diphtheriebacillus.

Allgemein Epidemiologisches.

Die Verbreitung des Diphtheriebacillus kann in mannigfacher Weise erfolgen. Es zeigen dies auch in neuerer Zeit wieder eine Anzahl Autoren. Einen Beitrag zur Verbreitungsweise der Diphtherie lieferte Heubner (22), indem er auf einen Objektträger, den er 1,5 m weit vom Bette eines Diphtheriekranken weg aufgestellt hatte, Pflasterzellen und Diphtheriebazillen ähnliche (?) Bakterien auffing.

Neisser und Henius (295) sind der Ansicht, dass bei einer Epidemie, die sie in Frankfurt beobachtet haben, die Verbreitung vielfach durch Lebensmittel zustande gekommen sei.

Eyre (15) berichtet über eine Epidemie, bei der es ihm gelang, die Infektion auf die in der Schule benützte Milch zurückzuführen und Diphtheriebazillen aus ihr zu züchten. Ebenso konnten Dean und Todd (11) eine Hausepidemie auf den Genuss von Milch zurückführen, die von Kühen stammte, deren Euter eine durch virulente Diphtheriebazillen bewirkte Erkrankung aufwies. Die Eutererkrankung war dem Ausbruch der Epidemie zeitlich vorausgegangen.

Ob die von Macfadyan und Hewlett (30), sowie die von Kampmann, Hirschbruch und Lange (25), ferner die von Guérin (19) bei Vögeln, speziell bei Enten und Tauben, beschriebenen, für diese Tiere pathogenen diphtherieähnlichen Bazillen mit der Diphtherie des Menschen in ätiologische Beziehung treten können, bleibt fraglich. Guérin (18) wenigstens kommt zu dem Schluss, dass Vögel- und Menschendiphtherie gänzlich voneinander verschieden sind.

Mit dem Einfluss der Witterung auf Diphtherieepidemien haben sich Berger (3), Behrens (2) und Bollay (5) beschäftigt. Nach Bollay ist ein Einfluss der Witterung auf Morbidität und Mortalität an Diphtherie unverkennbar. Die Zahl der Erkrankungen und Todesfälle ist in Monaten niedriger Temperatur am grössten und nimmt mit der steigenden Temperatur regelmässig ab. Bei gleicher Temperatur weisen die trockenen Monate höhere Morbidität und Mortalität auf, als die feuchten. Berger fand ebenfalls einen Abfall der Kurven im Sommer und ein Ansteigen im Winter, das Fallen des Hygrometers begünstigt nach ihm die Krankheit. Behrens stellte fest, dass die Diphtherie am häufigsten bei kaltem und mässig warmem Wetter vorkam. Sehr tiefe und sehr hohe Temperaturen schienen ihm einen hemmenden Einfluss auszuüben.

Mit epidemiologischen Studien allgemeiner Natur beschäftigt sich seit langem Gottstein (16). Er hat seine Berechnungen und Erfahrungen, soweit sie die Diphtherie betreffen, in einer 1903 erschienenen Monographie zusammengefasst. Er führt dort aus, dass die Diphtherieepidemien in Intervallen auftreten und sich durch eine Kurve graphisch darstellen lassen. Die Kurve kommt dadurch zustande, dass in allmählichem treppenförmigem Ansteigen weniger empfängliche Lebensgenerationen von immer höher empfänglichen gefolgt werden. Diejenige Generation, welche die grösste Zahl empfänglicher Individuen enthält, bezeichnet den Gipfelpunkt der Kurve. Ebenso allmählich folgen nun weniger empfängliche Generationen, deren Auftreten ein Absinken der Kurve bewirkt. Es folgt nach ihm in anderen Worten einer Zeit radikaler Ausjätung immer wieder ein längerer Zeitraum, in dem eine erneute Anhäufung empfänglicher Spielarten stattfindet.

II. Der Diphtheriebacillus.

Bei einer ganzen Reihe von Arbeiten, die Studien über den Diphtheriebacillus darstellen, bildet den Kernpunkt immer noch die Frage, ob es möglich ist, den echten Löfflerbacillus von der Gruppe der sog. Pseudodiphtheriebazillen, sei es durch morphologische Eigentümlichkeiten, sei es auf kulturellem oder tinktoriellem Wege zu trennen oder ob Diphtheriebazillen und Pseudodiphtheriebazillen artgleich sind und sich nur durch verschiedene Virulenzgrade voneinander unterscheiden. Eine Einigkeit über die dabei in Betracht kommenden Fragen ist bis jetzt noch nicht erzielt worden. Vielmehr weichen die Ansichten der Autoren in den einzelnen Punkten noch recht weit voneinander ab.

Die ganze Frage ist dadurch noch etwas kompliziert, dass einige Autoren bei den Begriffen Diphtheriebazillen und Pseudodiphtheriebazillen je wieder verschiedene Arten voneinander trennen.

So geben Schick und Ersettig (103) an, dass es zwei verschiedene Arten von Löfflerbazillen gebe, die auf Bouillon und Agar verschiedenes Wachstum zeigen, deren Toxine aber identisch sind und die sich ineinander überführen lassen. Ebenso spricht Gorham (74) von zwei Arten von Diphtheriebazillen, einer langen körnigen und einer kurzen dicken, die allerdings auch ineinander übergehen sollen.

Schwoner (105) unterscheidet bei den Pseudodiphtheriebazillen zwei Gruppen: Gruppe A, den Hoffmanntypus, ausgezeichnet durch starke Alkaliproduktion, rasches massiges Wachstum auf Agar, rahmiges Wachstum auf Kartoffel, Agglutinierbarkeit durch poly- und monovalentes Serum, leichte Differenzierbarkeit gegen den Löfflerbacillus,

Gruppe B, den Pfeiffertypus, gekennzeichnet durch geringe Alkaliproduktion, geringes Wachstum auf Agar und Kartoffel, Agglutination nur durch homologes Serum, grosse Ähnlichkeit mit dem Löfflerbacillus.

Ganz im Gegensatz zu dieser Anschauung, dass Diphtheriebazillen und Pseudodiphtheriebazillen nicht nur streng voneinander zu trennen seien, sondern dass man sie selbst wieder in einzelne Unterarten zerlegen könne, stehen andere Forscher, wie bereits erwähnt, auf dem Standpunkt, dass Diphtheriebazillen und Pseudodiphtheriebazillen artgleich seien und dass eine strenge Scheidung beider Gruppen sich nicht durchführen lasse. Vor allem v. Behring (58) vertritt seit einiger Zeit diesen Standpunkt, der von einer Anzahl anderer Autoren geteilt wird.

So will Spirig (110) bei einer Hausepidemie alle Übergänge von Pseudodiphtheriebazillen zu typischen Diphtheriebazillen beobachtet haben. Sichere differentialdiagnostische Merkmale zur Unterscheidung beider Arten gibt es nach ihm nicht. Auch die Serumreaktion und die Neissersche Färbung lassen in manchen Fällen im Stich.

Ebenso wie Spirig spricht Caiger (65) von der Möglichkeit der Umwandlung von Pseudodiphtheriebazillen in echte Diphtheriebazillen.

Simonin und Benoit (107) sind gleichfalls der Ansicht, dass Diphtheriebazillen und Pseudodiphtheriebazillen wahrscheinlich identisch seien und dass der Pseudodiphtheriebacillus nur eine abgeschwächte Form des Diphtheriebacillus darstelle.

Auch Hamilton (75) und Gioelli (72) betonen, dass nur durch eine Virulenzprüfung eine Differentialdiagnose zwischen Diphtheriebazillen und Pseudodiphtheriebazillen möglich sei. Ebenso sagt Salus (97), dass die Einheitlichkeit der Bazillen durch ihre Virulenz bestimmt sei.

Auch Schanz (100, 101) hält Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen für artgleich. Er schlägt vor zwei Arten von Löfflerbazillen nach Massgabe ihrer vorhandenen oder mangelnden Toxinbildung zu unterscheiden, den Namen Diphtheriebazillen und Pseudodiphtheriebazillen völlig fallen zu lassen und statt dessen von giftigen und ungiftigen Löfflerbazillen zu reden.

Dagegen halten Slawyk und Manikatide (108) Diphtheriebazillen und Pseudodiphtheriebazillen für verschiedene Arten. Die mangelnde Virulenz sehen sie freilich auch als das haupteächlichste Kennzeichen der Pseudodiphtheriebazillen an.

Eine Reihe anderer Autoren sind aber nun der Ansicht, dass sich zwischen Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen nicht nur auf Grund der Giftbildung, sondern auch durch

morphologische, kulturelle und tinktorielle Merkmale eine strenge Scheidung durchführen lasse.

So gibt Preisich (93) an, dass die Diphtheriebazillen länger sind, als die Pseudodiphtheriebazillen, dass die Polkörper bei den Diphtheriebazillen namentlich nach Neisser sich besser und intensiver färben. Die Pseudodiphtheriebazillen trüben nach ihm früher die Bouillon, die Diphtheriebazillen säuern sie früher.

Frl. Januszewska (76) bestätigt, dass die Diphtheriebazillen grösser und schlanker, die Pseudodiphtheriebazillen kurz, plump und dick sind. Auf Kulturen fand sie Unterschiede nur auf Glycerinagar. Die Diphtheriebazillen bilden hier nach ihr kleine durchsichtige wasserhelle Kolonien, die Pseudodiphtheriebazillen grosse bis mittelgrosse, seltener durchsichtige kleine Kolonien.

Schabad (99) kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schluss, dass, abgesehen von der Tierpathogenität fundamentale Unterschiede zwischen Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen, bezw. des Wachstums auf Agar und in Ascitesflüssigkeit, sowie der Säureentwickelung in Bouillon bestehen. Behrings gegenteilige Ansicht bezw. der Säurebildung beruht nach Schabad darauf, dass er zu stark alkalische Bouillon und einen ungeeigneten Indikator, Lakmus statt Phenolphthalein verwandte.

Auch Graham-Smith (17) führt die mangelnde oder vorhandene Säurebildung als typisches Unterscheidungsmerkmal zwischen beiden Gruppen an. Seine Diphtheriebazillenstämme bildeten sämtlich in Zuckerbouillon in 48 St. Säure, Pseudodiphtheriebazillen nie. Als konstanten und charakteristischen Unterschied führt er ferner an, dass die Diphtheriebazillen auf saurem und alkalischem Kartoffelagar kleine durchsichtige, leicht gräuliche in der Mitte granulierte, die Pseudodiphtheriebazillen dagegen mittelgrosse, weisse, undurchsichtige Kolonien von glatter Oberfläche bilden.

Knapp (81) will bezw. der Fähigkeit verschiedene Zuckerarten zu vergären, konstante Unterschiede zwischen Diphtheriebazillen, Pseudodiphtheriebazillen und Xerosebazillen beobachtet haben. Der Pseudodiphtheriebacillus vergärt nach ihm keine Zuckerart.

Der Diphtheriebacillus vergärt Dextrose, Mannit, Maltose und Dextrin mit Säurebildung, die Medien werden dabei rot gefärbt und gerinnen. Saccharose wird nicht vergoren. Der Xerosebacillus vergärt Dextrose, Mannit, Maltose und Saccharose auch mit Säurebildung. Die Medien werden rot und gerinnen. Dextrin wird nicht vergoren.

Bergey (59) rechnet zu den Pseudodiphtheriebazillen nur diejenigen Arten, die auf Agar und Blutserum dickes, rahmiges Wachstum zeigen.

Bronstein und Grünblatt (3) empfehlen zur Differenzierung von Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen entsprechende Bouillonkulturen mit Mankowskis Reagens zu versetzen. Dasselbe setzt sich zusammen aus a) 2 g Indigokarmin in 100 g Aqua destill. gelöst, b) 10 g Säurefuchsin in 100 g einer 1%igen KOH-Lösung. Von Lösung a werden zwei Teile, von Lösung b ein Teil mit 22 g Wasser vermischt.

Als Zusatz genügen drei Tropfen, nachdem die Bouillon 24 St. im Brutschrank gestanden hat. Normale Bouillon färbt sich sofort schön blau, Diphtheriebouillon rubinrot, Pseudodiphtheriebouillon grün, nach 12 St. rot. Es ist dabei zu beachten, dass die Fleischpeptonbouillon ½% Glukosegehalt haben muss, ausserdem soll sie möglichst frisch sein.

Neumann (87) hält eine Unterscheidung gleichfalls für möglich, empfiehlt dabei freilich, sich nicht auf einzelne Unterschiede in morphologischer, kultureller etc. Hinsicht zu beschränken, sondern die Entscheidung mehr nach dem Gesamtbefund zu treffen. Wenn andere Unterscheidungsmerkmale im Stich lassen, gibt nach ihm immer die Tierpathogenität den Ausschlag.

Zu nennen sind dann hier noch Kurth (82) und Lewandowsky (83), die gleichfalls auf dem Standpunkt stehen, dass sich nicht nur auf Grund der Tierpathogenität, sondern auch durch morphologische kulturelle und tinktorielle Merkmale eine Differentialdiagnose stellen lasse.

In der Absicht durch ein tinktorielles Verfahren eine schnelle und dabei sichere Diagnose der Diphtheriebazillen und eine Differentialdiagnose gegenüber andern Bakterienarten zu ermöglichen, sind neben der Neisserschen Methode, die ausser den zuletzt genannten Autoren auch von Caiger, Beaton und Pokes (66), sowie von de Nigris (89) empfohlen wird, in neuerer Zeit eine Anzahl Färbungen angegeben worden, die grösstenteils Modifikationen des Neisserschen Verfahrens darstellen.

So nimmt Bernstein (62) statt des essigsauren Methylenblaus Dahlia und färbt etwas länger. v. d. Rovaart (96) färbt gleichfalls etwas länger mit Methylenblau sowohl wie mit Vesuvin.

Peck (90) empfiehlt eine Färbung mit Löfflers Methylenblau und Neissers Braun und nennt dies die Löffler-Neissersche Färbung.

Falières (71) verwendet statt des essigsauren Methylenblaus, Boraxmethylenblau (2 g Methylenblau, 0,5 g Borax, 8 Tr. Alkohol abs. in 100 g Wasser). Er fixiert nach der Färbung, um die Präparate haltbarer zu machen, mit Tannin.

Schaufler (102) hat eine Mischung von Löfflers Methylenblau, Pyronin und salzsaurem Alkohol angegeben, in dem er eine Minute

lang ohne Hitze färbt. Die Körner sollen dabei rot, die Leiber blau erscheinen.

Piorkowsky (91) empfiehlt folgende Methode: 20—30 Sekunden färben mit alkoholischem Methylenblau, 5 Sekunden entfärben in Salzsäurealkohol, 10 Sekunden nachfärben mit 1 % wässrigem Eosin. Bazillenleib rot, Körner blau.

Ein weiteres Verfahren stammt von Pitfield (92). Er färbt und erhitzt in einer Lösung:

a) Silbernitrat 5,0, Aq. destill. 5,0, gesättigte alkoholische Fuchsinlösung 3,0, dann spült er ab und entfärbt in einer Lösung;
b) Pyrogallussäure 1,0, NaOH 10proz. 5,0, Aq. destill. 10,0, alsdann färbt er nach mit Lösung;
c) Karbolfuchsin gtt 10 auf Aq. destill. 10,0.

Bazillen erscheinen rot, Körner schwarzglänzend.

Erbrich (70) hat die Methoden von Neisser, Piorkowsky und v. d. Rovaart nachgeprüft.

Piorkowsky gab ihm unsichere Resultate. Auch die v. d. Rovaardtsche Modifikation der Neisserschen Färbung leistete nach ihm nur dann Gutes, wenn man sie noch weiter modifizierte, wenn man das Methylenblau länger 5—10 Minuten und unter Erwärmen, das Vesuvin dagegen kürzer, nur 1/2 Minute einwirken liess.

Eine umfassende Arbeit über die verschiedenen spezifischen Färbemethoden der Diphtheriebazillen stammt von Blumenthal und Lipskerow (60).

Sie haben die Methoden resp. Modifikationen von Crouch, Neisser, Bronstein, Coles (Einschieben von Lugolscher Lösung zwischen essigsaures Methylenblau und Vesuvin) Piorkowsky, Pitfield, v. d. Rovaart, Falières, Schaufler, Ficker (dieser Autor nimmt 1 ‰ Methylenblau, dazu 2 ccm Acid. lactic. puriss., färbt damit 1 Minute, es werden damit nur die Körner gefärbt, Leib bleibt ungefärbt) und Peck nachgeprüft.

Für sehr empfehlenswert halten sie die Methode von Falières.

Mitunter erhielten sie sehr gute Bilder mit einer von Neisser selbst angegebenen Modifikation seines Verfahrens.

Man stellt dazu 2 Lösungen her:

a)	Methylenblau	1,0
	Alkohol	20,0
	Aq. destill.	100,0
	Acid. acetic. glacial. . .	50,0
b)	Kristallviolett (Höchst)	1,0
	Alkohol	10,0
	Aq. destill.	300,0

Von Lösung a) mischt man 2 Teile mit 1 Teil von Lösung b) und färbt damit 1 Sekunde, dann spült man ab, färbt mit Chrysoidin (1,0 ccm auf 300 ccm Wasser) nach und spült dann wieder ab.

In der Mehrzahl der Fälle jedoch war das Verfahren nach ihren Beobachtungen weniger leistungsfähig, als die alte Neisserfärbung.

Ganz vorzügliche Resultate gibt nach ihnen eine Methode von Ljubinski (zitiert bei Blumenthal und Lipskerow), sie soll alle früher genannten Methoden an Deutlichkeit übertreffen.

Sie besteht darin, dass man auf das fixierte Präparat für 1/2—2 Minuten folgende Lösung appliziert:

Pyoktanin Merk	0,25
Acid. acet. (5 proz.) . . .	100,0

dann spült man ab und färbt mit einer 1‰ Lösung von Vesuvin 1/2 Minute lang nach.

Blumenthal und Lipskerow haben dieses Verfahren noch dahin modifiziert, dass sie statt des Vesuvins eine 3‰ Chrysoidinlösung nahmen.

Einige Autoren haben sich nun auch mit der Frage beschäftigt, inwieweit die spezifische Serumreaktion sich für die Differentialdiagnose zwischen Diphtheriebazillen und Pseudodiphtheriebazillen verwerten lässt.

So gelang es Lubowski (85) durch Agglutination Diphtheriebazillen und Pseudodiphtheriebazillen voneinander in Fällen zu trennen, bei denen andere Unterscheidungsmerkmale im Stiche liessen und Tierversuche aus äusseren Gründen nicht möglich waren.

Dass eine Differentialdiagnose mit Hilfe der Serumreaktion möglich sei, geben auch Santori (98) und Schwoner (106) an, Bruno (64) dagegen bestreitet diese Möglichkeit.

Almquist (56) fand, dass das Serum gegen Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen immunisierter Kaninchen keine bakteriolytische oder bakterizide Wirkung auf Diphtherie- oder Pseudodiphtheriebazillen ausübte.

Es scheinen die hier in Frage stehenden Verhältnisse sehr komplizierte zu sein, denn Nicolas (88) fand, dass ein ursprünglich allen Agglutinationsversuchen trotzender Diptheriebacillus nach fleissigem Überimpfen auf gewöhnlicher Bouillon nach einem Jahr Agglutinationsfähig keit 1 : 1000 zeigte.

Lipstein (84) beobachtete, dass Serum, das er beim Immunisieren seiner Versuchstiere erhalten hatte, häufig verschiedene Stämme von Diphtheriebazillen nicht in gleicher Weise agglutinierte. Er erklärt dies mit der verschiedenen Anordnung des Rezeptorenapparats bei den einzelnen Bakterienstämmen.

Über die botanische Stellung des Diphtheriebacillus hat Spirig (109, 111) gearbeitet. Er rechnet ihn zu den Streptotricheen, hält ihn für eine Aktinomycesart. Er hat nämlich beobachtet, dass alte Diphtheriekulturen, namentlich auf Kartoffel ein Luftmycel bilden. Allerdings ist es ihm nicht gelungen, diese Mycelfäden wieder in ein Diphtheriestäbchen virulenten Charakters überzuführen.

Zur Züchtung des Diphtheriebacillus wird neuerdings neben dem Löfflerschen, der Nährboden von Joos (77) empfohlen. Die Herstellungsweise ist nach Joos folgende:

300 ccm gewöhnlichen Blutserums werden mit 50 ccm Normalnatronlösung und 150 ccm destillierten Wassers oder Bouillon gemengt; die Mischung wird in einen Kolben mit flachem Boden gegeben und 2—3 St. im Wasserbad einer Temperatur von 60—70° ausgesetzt. Dann erhöht man auf 100° oder stellt den Ballon auf $^1/_2$—$^3/_4$ St. in den Dampfkochtopf. Weiterhin fügt man 500 ccm peptonisierte Bouillon und 20 g Agar zu, letzteren soll man so rasch als möglich auflösen. Dann filtriert man in heissem Zustand, sterilisiert $^1/_4$ Stunde bei 100—110° im Autoklaven und giesst in Petrischalen. Nach Joos sollen die Diphtheriebazillen auf diesem Nährboden noch besser als auf Löfflerserum wachsen. Schödel (104) kommt dagegen auf Grund vergleichender Untersuchungen, die er zwischen Löfflerschem und Joosschem Nährboden angestellt hat, zu dem Resultat, dass der Diphtheriebacillus rascher auf dem Löfflerschen Nährboden wächst. Falières (71) ist gar der Ansicht, dass der Joossche Nährboden unsichere Resultate gibt. Coppez (68) dagegen empfiehlt ihn warm.

Glässner (93) empfiehlt namentlich für Fälle, für welche der Löfflersche Nährboden nicht zu beschaffen ist, Substrate, die mit dem Nährstoff Heyden hergestellt sind.

Bosse (61) ist besonders für die Deykeschen Nährböden eingenommen und zieht sie dem Löfflerschen vor.

An älteren Diphtheriekulturen beobachtet man gelegentlich das Auftreten eines gelben Farbstoffes. Nach den Beobachtungen von Reichenbach (95) scheint er aus dem Nährsubstrat zu stammen und von da in die Kultur überzugehen. Winslow Hill (114) dagegen glaubt, dass die Kultur selbst derartigen gelben Farbstoff zu produzieren vermag.

Auch die Lebensdauer der Diphtheriebazillen und ihre Widerstandsfähigkeit schädigenden Einflüssen gegenüber ist von einer Anzahl Autoren zum Gegenstand ihrer Untersuchungen gemacht worden.

Alfèn (55) hat die von 22 Kranken gewonnenen Proben von Diphtheriebazillen im dunklen Zimmer verschiedenen Temperaturen ausgesetzt. Bei 50° blieben die Bazillen noch bis 33 St. am Leben, bei 60° starben sie nach 3, bei 70° nach 1, bei 80° nach $^1/_2$, bei 90° nach $^1/_4$ St. ab. Gegen hohe Kältegrade scheinen die Diphtheriebazillen ausserordentlich viel widerstandsfähiger zu sein. Kasansky (78) wenigstens fand, dass eine Kultur, obwohl sie volle 4 Monate eingefroren war und eine Kälte bis zu —31° C ertragen hatte trotzdem am Leben blieb. Süsswein (113) hat das Schicksal der Diphtheriebazillen im Verdauungskanal studiert. Er fand, dass im allgemeinen die Diphtheriebazillen durch freie und durch gebundene Salzsäure vernichtet werden. Doch konnte er in 2 Fällen noch Diphtheriebazillen aus dem Magen von Diphtheriekranken züchten.

Kirstein (79) beobachtete die Lebensdauer der Diphtheriebazillen, die er einmal in Form feinster Tröpfchen und Stäubchen verspritzte und die in anderen Fällen an Seiden- und Leinwandfäden hafteten. In Form von Tröpfchen und Stäubchen hielten sie sich nur 2 Tage, an Seiden- und Leinwandfäden dagegen — die in Diphtheriekulturen getaucht worden waren — 4 bis 5 Monate.

Stader (112) prüfte den Einfluss des Kochsalzes auf die Diphtheriebazillen an gepökeltem Fleisch und fand, dass sie daselbst nach 3 bis 4 Wochen lebensfähig angetroffen werden können.

Ravenel (94) hat Untersuchungen darüber angestellt, in welcher Weise die Diphtheriebazillen durch flüssige Luft beeinflusst werden. Sie hielten sich dort 30 Min. Brachte man sie vor dieser Zeit wieder heraus, so zeigten sie noch üppiges Wachstum.

Klein (80) endlich stellte Nachforschungen darüber an, wie lange Diphtheriebazillen sich in der Leiche lebensfähig hielten. Den Zeitpunkt, bis zu welchem sie entwickelungsfähig bleiben können, gibt er auf 21 Tage an.

Anhang zu II.:

Die Diphtheriediagnose in der Praxis.

Während viele Autoren es für unangebracht halten, die Diphtheriediagnose direkt aus dem Ausstrich zu stellen, den man aus dem Rachen angelegt hat, vielmehr die Notwendigkeit betonen, das Ergebnis der Kultur abzuwarten, empfiehlt Deguy (69) und dasselbe tun Méry und Bonnus (86), die direkte Untersuchung der Pseudomembranen.

Deguy geht in folgender Weise vor.

Er wäscht die Membran mit destilliertem Wasser aus, lässt 5 Min. lang Löfflersches Methylenblau einwirken, wäscht dann nochmal mit

destilliertem Wasser aus und gibt dann auf die Membran 1/4 St. lang 5% Ätzkalilösung. Hieraus wird sie auf dem Objektträger ausgebreitet, Man soll dabei alle Formen der Diphtheriebazillen erkennen können.

Concetti (67) empfiehlt, um rasch die Diagnose zu stellen, Stäbchen mit Watte zu armieren, die mit Glukose-Glyzerin-Agar getränkt ist und damit die Beläge vom Rachen abzuwischen. Auf dem Tampon sollen dann nach 4 bis 5 St. schon die Diphtheriebazillen heranwachsen, die Concetti mittelst der Neisserfärbung identifiziert.

Im Gegensatz zu den genannten Autoren ist Andrewes (57) der Ansicht, dass man nicht einmal in 24 St. die bakteriologische Diagnose der Diphtherie sicher stellen, sondern dass man nach dieser Zeit höchstens sagen könne, dass man einen dem Diphtheriebacillus morphologisch gleichenden Bacillus gefunden habe.

III. Das Diphtherietoxin.

Trotz zahlreicher diesbezüglicher Arbeiten ist eine völlige Klarheit und Übereinstimmung über die Natur des Diphtherietoxins, über seine Zusammensetzung und die wirksamen Faktoren in demselben noch nicht erzielt worden.

Ehrlich lehrt bekanntlich, dass das Diphtheriegift sich aus verschiedenen Komponenten aufbaut. Er unterscheidet dabei Toxine und Toxone. Die Toxine sollen eine viel grössere Affinität zum Antitoxin besitzen, als die Toxone. Die Toxine wirken nach Ehrlich akut, die Toxone langsam, erst nach einer Inkubationszeit von mehreren Wochen, die Toxone sind es, welche die Lähmungen hervorrufen. Die Toxone werden erst dann vom Antitoxin neutralisiert, wenn die Toxine gebunden sind. Gegen diese Auffassung sprachen Versuche von Dreyer und Madsen (121). Diese Forscher beobachteten nämlich, dass Gift-Antitoxinmischungen, die typische Toxonwirkung bei einem Versuchstier (Kaninchen) zeigten, bei einer anderen Spezies (dem Meerschweinchen) keine nachweisbare Wirkung mehr hervorbrachten. Gift-Antitoxinmischungen ferner, die eine ausgesprochene, typische Toxonwirkung bei einer Tierspezies (Meerschweinchen) hatten, wirkten als Toxine gegenüber anderen Versuchstieren (Kaninchen).

Diese Differenz gegenüber der Ehrlichschen Darstellung sucht Morgenroth (124) damit zu erklären, dass Dreyer und Madsen ihre Toxin-Antitoxingemische nicht subkutan, sondern intravaskulär applizierten. Toxin und Antitoxin brauchen nach ihm zu ihrer Bindung eine gewisse Zeit und es ergeben sich daraus verschiedene Verhältnisse für die subkutane und die intravenöse Injektion. Während bei der

subkutanen Injektion sich die Bindung noch eher unter ähnlichen Verhältnissen, wie in vitro vollziehen kann, entsteht bei der intravaskulären sofort ein Wettstreit zwischen Rezeptoren und Antitoxin um das Toxin. Es kann infolgedessen bei intravaskulärer Injektion noch eher eine Toxinwirkung zustande kommen, als bei subkutaner.

Ausser dem Toxin und Toxon unterscheidet v. Dungern (122) bei der Zusammensetzung des Diphtheriegiftes noch einen weiteren Bestandteil, das Epitoxonoid. Dasselbe soll gegenüber dem Antitoxin noch schwächer avid, als das Toxon und ganz ungiftig sein.

Im Gegensatz zu den Autoren, nach denen das Diphtheriegift sich aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt, ist Behring (58) der Ansicht, dass das Diphtherietoxin ein einheitlicher Körper sei, insofern als jedes spezifische Diphtheriegift einen und denselben spezifisch wirksamen chemischen Kern besitze.

Auch Arrhenius und Madsen (115) führen in einer neuerdings erschienenen Arbeit aus, dass das Diphtherietoxin ein homogenes Gift sei, welches sich allmählich in das ungiftige Toxoid umwandele.

Für die Richtigkeit der Ehrlichschen Anschauung von der Anwesenheit der Toxone glaubte van Calcar (118) einen wichtigen Beitrag erbracht zu haben. Er glaubte nämlich, dass es ihm gelungen sei, die Toxone, die ein grösseres Molekularvolumen haben sollen, als die Toxine, durch Dialysieren von diesen zu trennen.

Doch konnte Römer (128) die van Calcarschen Versuche nicht bestätigen.

Den spezifischen Bestandteil des Diphtherietoxins suchte Belfanti (116) darzustellen. Diese spezifische Substanz ist nach ihm ein wahres Nuklein, das durch Antitoxin in spezifischer Weise neutralisiert wird.

Neben den Toxinen enthält das Diphtheriegift nach Paladino-Blandini (126) eine Art von Nukleoalbumin, das er als nicht spezifisches vielen Bakterien gemeinsames Grundgift auffasst.

Einige Autoren haben sich mit der Frage befasst, inwieweit sich durch die Wahl des Nährsubstrates die Toxinbildung begünstigen oder hintanhalten lässt. Zusatz von 0,1 % Dextrose zur Bouillon begünstigt nach Smith (129) die Toxinbildung.

Blumenthal (117) dagegen konstatierte eine Verminderung der Toxinbildung bei Züchtung auf Zucker- und lezithinhaltigen Nährboden.

Die Fähigkeit, Toxin zu produzieren, leidet nach Steinhardt (130) ferner, wenn man die Diphtheriebazillen in antitoxischem Serum züchtet.

Die Menge der Toxine, die der Diphtheriebacillus in der Bouillon erzeugt, schwankt nach Murillo (125) im Laufe der Wochen nach Anlegen der Kultur ganz beträchtlich. Während der ersten Woche wird ein Maximum von Toxinen erzeugt; dieses Maximum hält sich in

gleicher Höhe während der zweiten Woche und während der ersten Tage der dritten, verliert aber beträchtlich an Stärke während der dritten Woche und der ersten Tage der vierten und gewinnt endlich gegen Mitte der vierten Woche plötzlich die frühere Toxizität wieder, welche alsdann aufs neue während der folgenden Tage verloren geht. Die in der vierten Woche wieder erlangte Giftigkeit führt Murillo darauf zurück, dass die Bazillen das in ihren Leibern enthaltene Gift in der Flüssigkeit zurücklassen.

Warum dies gerade an einem gewissen Zeitpunkt, am 26. Tage der Bouillonkultur etwa, geschieht, lässt er offen.

Die folgenden Arbeiten geben Aufschlüsse über einzelne Punkte der Frage, in welcher Weise das Diphtheriegift seine Wirksamkeit im Organismus entfaltet.

Croly (119) hat die Zeit gemessen, die das Gift braucht, um aus dem Blut zu verschwinden; nach fünf Minuten war noch nahezu die ganze Giftmenge im Blut, nach 15 Minuten nach $^{3}/_{4}$. Erst allmählich verschwand das Toxin wieder aus dem Blut des vergifteten Tieres.

Planner und Pospesching (127) konnten hoch immunisierte Meerschweinchen noch dadurch töten, dass sie das Toxin direkt in den Subduralraum einbrachten. Sie erklären dies dadurch, dass bei dieser Versuchsanordnung ein lokales Missverhältnis zwischen Toxin und Antitoxin entsteht. Bei gleichmässiger Verteilung des Serums kommt mit dem Gehirn nur wenig Antitoxin, dagegen infolge des Versuchs viel Toxin in Berührung.

Interessant sind die Versuche von Marenghi 123), der zeigte, dass das Toxin noch wirksam sein kann, auch wenn es mit dem Antitoxin in einem Verhältnis gemischt ist, das notwendig ist, um eine neutrale, für gesunde Tiere unschädliche Mischung zu erzeugen. Man kann nämlich mit einer solchen Mischung noch Tiere töten, wenn man ihnen die Nebennieren entfernt hat.

Injiziert man das Toxin direkt in die Blutbahn, so wird nach Dönitz (120) das Toxin in kurzer Zeit an die Zellen gebunden und es gelingt schon sehr bald nicht mehr, durch Antitoxin das Gift den Zellen wieder zu entziehen (vergl. die Ausführungen Morgenroths in diesem Kapitel).

IV. Das Diphtherieantitoxin.

Was die Frage der Entstehung des Antitoxins anlangt, so ist Dzerzgowski (134) der Ansicht, dass es ein Produkt der Zellen an der Injektionsstelle sei. Das im Blut auftretende Antitoxin rührt nach ihm von der überschüssigen Produktion der durch das Toxin gereizten

Zellen her. Die Menge des produzierten Antitoxins hängt von der Individualität der Tiergattung und von der Injektionsstelle ab und entspricht dem Grade der Immunität durchaus nicht. Einspritzung von Serum allein bringt, wie Nikanorow (139) mitteilt, noch keine Gegengiftproduktion im Organismus hervor. Diese — die Gegengifte — werden nur als Reaktion gegen die Einwirkung der Diphtheriebazillen oder deren Gifte vom Organismus erzeugt.

Betreffs Gewinnung des Antitoxins empfiehlt Wedrigailow (141) die „konservative“ Methode, d. h. häufige Injektion kleiner Toxindosen. Diese Methode soll der „heroischen“, d. h. einmaliger Injektion grosser Toxindosen vorzuziehen sein.

Nach den Untersuchungen von Atkinson (131) scheint das Pferd eine normale Antitoxingrenze zu haben, über die hinaus man den Antitoxingehalt nicht steigern kann. Menge des Toxins und Länge der Zeit die nötig ist, um das Antitoxinmaximum zu erreichen, sind bei den einzelnen Pferden individuell sehr verschieden. Wie Cobbett (132) angibt, ist bei vielen Pferden des europäischen und amerikanischen Kontinents auch ohne vorherige Einspritzung von Toxin schon Antitoxin vorhanden, doch deutet dies nach Cobbett darauf hin, dass die Diphtherie eine allgemeine Erkrankung unter den Pferden darstellt und er glaubt infolgedessen, dass das Pferd möglicherweise eine Rolle bei der Übertragung der Diphtherie spielt.

Den spezifischen Heilkörper des Serums haben Freund und Sternberg (136) darzustellen versucht. Sie versetzen zu diesem Zwecke das Serum zunächst mit $^1/_3$ seines Volums 5% Kalialaunlösung, dialysieren das Filtrat, filtrieren den geringen, dabei entstehenden Niederschlag ab und sättigen die erhaltene Flüssigkeit zur Hälfte mit schwefelsaurem Ammonium. Der nun gewonnene Niederschlag wird nach Lösung und gründlicher Dialyse im Vakuum eingeengt, aber zweckmässig nicht ganz zur Trockne gebracht. Aus $^1/_2$ l Serum erhält man auf diese Weise etwa 9 g Trockensubstanz, eine braunrote, leimgebende gelatineähnliche Masse, die in Wasser und physiologischer Kochsalzlösung löslich ist. Mit den Fällungsmitteln der Globuline lässt sie sich nicht lösen.

Nach Seng (140) befinden sich im Heilserum die Antitoxine bei den nach dem Dialysieren in Lösung bleibenden „löslichen“ Globulinportionen, mit denen sie nach ihm identisch erscheinen, oder an denen sie haften.

Über die Frage, in welcher Beziehung der Gehalt an Immunitätseinheiten zu dem heilenden Wert des Serums steht, ist bis jetzt noch keine Übereinstimmung erzielt worden.

Roux steht bekanntlich noch auf dem Standpunkt, dass eine derartige Beziehung nicht bestände, Marx (138) dagegen verficht die Behring-Ehrlichsche Ansicht, dass die toxinneutralisierende Wirkung eines Diphtherieheilserums mit seiner immunisierenden und heilenden Kraft in strengster Beziehung stehe und zwar in der Weise, dass der immunisierende und heilende Effekt eines Serums dem Gehalt an Immunitätseinheiten direkt proportional sei.

Weisbecker (142) fand, dass man auch das Serum von Diphtherierekonvaleszenten zu Immunisierungszwecken verwenden könne. Doch müssen die Patienten, von denen das Serum gewonnen wird, die Diphtherie spontan durchgemacht haben.

Das Antitoxin, das im Blute Diphtheriekranker gebildet wird, geht nach den Untersuchungen von Kayser (137) auch von der Mutter auf das Kind über. Bei dem Kind einer Wöchnerin, die vier Wochen vor der Entbindung eine Diphtherie durchgemacht hatte, erwies sich das Serum als gleich antitoxinreich, wie das der Mutter. Die Milch der Mutter dagegen war um das Zehnfache antitoxinärmer, als das Serum.

Das Diphtheriegift soll übrigens nach Beobachtungen von Combe-Laboissière (133) nicht in die Milch einer von Diphtherie befallenen Frau übergehen. Combe-Laboissière befindet sich dabei freilich im Widerspruch mit Arnosan (zit. bei Combe-Laboissière), der die Milch einer diphtheriekranken Amme an Meerschweinchen verfütterte und die Tiere nach drei Tagen unter exzessiver Abmagerung und Konvulsionen zugrunde gehen sah.

Die Frage der Vererbung der Diphtherieimmunität hat Dzierzgowski (135) experimentell am Hühnchen studiert. Er fand dabei, dass die Antitoxine aus dem Blute des Muttertiers in den Eidotter und weiterhin in das Serum des Fötus übergingen.

V. Wirkungen des Diphtherietoxins im Organismus.

Das Diphtheriegift hat, um seine Wirkung im Körper zu entfalten, bekanntlich gewisse Prädilektionsstellen. Man kann als solche das Herz, den nervösen Apparat und die Nieren bezeichnen.

Klinisch sind die Schädigungen des Herzens gekennzeichnet durch myokarditische Erscheinungen, häufig lässt sich eine Dilatation feststellen. Unter 47 Fällen von Diphtherie konnte Dietlen (153) eine solche Dilatation 15 mal orthodiagraphisch nachweisen, eine Zahl, die freilich auffällig hoch erscheint. Stark erweiterte Herzen bedeuten stets eine grosse Lebensgefahr.

In welcher Weise nun die Störungen am Herzen und der Herztod durch das Diphtherietoxin zustande kommen, darüber sind bisher sehr verschiedene Anschauungen geäussert worden. Offenbar können auch die Wege sehr verschiedene sein, auf denen das Diphtherietoxin eine Schädigung des Herzens zustande bringt.

Eppinger (156) glaubt, dass es sich bei dem diphtherieschen Herztod um eine durch die Intoxikation herbeigeführte Auflösung der Herzmuskelfasern handelt. Makroskopisch erscheint nach seinen Beobachtungen das Herz dabei ödematös durchtränkt. Mikroskopisch fand er die Muskelfasern des Herzens auseinandergedrängt, die Zwischenräume verbreitert, in den Zwischenräumen stellte er wolkig aussehende Massen, die sich mit Osmium lichtbraun färbten — wie er annimmt, plasmatische Substanz — fest. In den Muskelfasern selbst fand er verklumpte kleine Stellen, sowie Vakuolenbildung. Er schlägt für die Affektion den Namen Myolysis cordis toxica vor.

Bolton (147) und v. Leyden (171) haben Fälle von Herztod bei Diphtherie mitgeteilt, bei denen es sich um ausgedehnte, fettige Degeneration des Herzmuskels handelte. In den Fällen von Leyden fanden sich im Herzen ausserdem wandständige Thromben.

Thrombose des Herzens erwähnt auch Barbier (145) als Todesursache bei der Diphtherie.

Fettige und wachsartige Degeneration hat Ribbert (176) an Herzen von Diphtherieleichen häufiger gefunden. Er hält die fettige und wachsartige Degeneration sogar für das Wesentliche bei der Myokarderkrankung nach Diphtherie. Im Gegensatz zu Ribbert hat Löwenthal (172) bei 34 Diphtherieherzen nie wachsartige Degeneration der Muskulatur feststellen können. Während die genannten Autoren bei der deletären Wirkung, welche das Diphtherietoxin auf das Herz ausüben kann, die anatomischen Veränderungen am Herzmuskel in den Vordergrund stellen, betonen andere die Einwirkung des Toxins auf die nervösen Zentren, welche das Zirkulationssystem regieren.

Hollwachs (165) erklärt die Kreislaufstörungen, die im Höhestadium der Diphtherie auftreten, durch Vasomotorenlähmung. Nach Rolly (179) bewirkt die Vergiftung mit Diphtherietoxin eine Lähmung des vasomotorischen Zentrums. Die gleiche Ansicht vertritt Faber (157). Es ist dies die Rombergsche Auffassung, dass die Herzschwäche bei der Diphtherie eine sekundäre dnrch Vasomotorenlähmung bedingte sei. v. Steyskal (180) bestreitet dies freilich und vertritt die Anschauung, dass das Diphtherietoxin direkt auf das Herz einwirke, parallel und gleichzeitig damit geht freilich auch nach ihm eine Schädigung des Vasomotorensystems.

Brodie (148) glaubt an eine spezifische Einwirkung des Toxins auf die Muskularis der Gefässe, welche eine Erschlaffung der Gefässwände und durch konsekutives Sinken des Blutdruckes unter Umständen den Tod herbeiführen soll.

Nach Gottlieb (160) beruht die bei der Diphtherie sich entwickelnde Kreislaufstörung in einem ersten Stadium vornehmlich auf Gefässlähmung, im weiteren Verlauf gesellt sich dazu eine direkte Herzlähmung. Der Tod tritt nach Gottlieb meist durch eine Lähmung des Respirationszentrums ein. Einen Fall von lähmender Wirkung des Diphtherietoxins auf das Respirationszentrum hat auch Ebstein (154) mitgeteilt.

Über Nachwirkungen der Diphtherie auf das Herz hat Withe (181) Erhebungen angestellt. Er verfolgte das Schicksal von 78 Patienten, die das Boston-City Hospital nach Überstehen einer Diphtherie mit Herzerscheinungen verliessen. Die Mehrzahl der Kinder zeigte ein systolisches Geräusch, verstärkten zweiten Pulmonalton, eine, besonders nach links verbreiterte Herzdämpfung, beschleunigten, oft auch irregulären Puls. Den ausgesprochenen objektiven Symptomen entsprachen oft gar keine subjektiven. Die Erscheinungen gingen meist ziemlich schnell zurück, nur in 17% der Fälle dauerten sie länger, als sechs Monate. Aber auch bei dieser längeren Dauer war die Prognose meist günstig.

Die nun folgenden Mitteilungen beziehen sich auf die Schädigungen, die das Nervensystem unter dem Einfluss des Diphtherietoxins erleidet.

Klinisch äussern sich diese Schädigungen bekanntlich als Lähmungen. Im folgenden sollen einige seltenere derartige Lähmungen registriert werden.

Knöpfelmacher (167) beschreibt einen Fall, bei dem am 25. Krankheitstage, nach dem schon am 5. Krankheitstage eine Gaumensegellähmung vorangegangen war, eine rechtsseitige Hemiplegie und eine Hypoglossusparese auftrat. Harris (162) beobachtete Lähmungen der Schlund-, Mund- und Augenmuskulatur, Hamburger (161) neben Gaumensegelparese und Akkommodationslähmung eine isolierte Lähmung des Musc. hyoglossus.

Alt (143) teilt einen Fall mit, wo es im Anschluss an Diphtherie zu tabesartigen Erscheinungen kam. Kraus (168) sah im Anschluss an Lähmungen der oberen und unteren Extremität Ödeme an Hals, Nacken, Rücken und den oberen Extremitäten auftreten, die er auf neuritischer Basis entstanden glaubt.

Bez. der Frage, auf welchem Wege die Lähmung der Nerven zustande kommt, gelangt Malfi (173) zu dem Resultat, dass die Lähmung nicht durch die Wirkung toxischer Produkte auf die Apparate des

Zentralnervensystems bedingt sein könne. Die Nervenparalyse soll vielmehr von der Peripherie, von der Stelle aus, welche der Sitz der Krankheit gewesen ist, zum Bulbus fortschreiten und von da sich wieder peripher ausbreiten.

Zu dieser Hypothese bekennt sich auch Babonneix (144). Er hat sie durch Tierversuche zu erhärten gesucht. Es gelang ihm dabei 1. lokalisierte Lähmungen zu erzeugen, welche den Lähmungen des Gaumensegels ähnlich waren, 2. allgemeine von der Injektionsstelle ausgehende, welche in der Folge mit den von Gaumensegellähmungen aus entstehenden allgemeinen Paralysen sich vergleichen liessen.

Colla (151) prüfte die Wirkung des Diphtherietoxins, das er direkt auf den Vagus applizierte. Der Nerv soll schnell seine Erregbarkeit bis zur völligen Irritabilität verlieren.

Die histologischen Veränderungen, die das Diphtherietoxin im Zentralnervensystem setzt, bestehen nach Caporali (150) in der Hauptsache in einer Hyperämie.

Laslett (170), der in vier Fällen von postdiphtheritischen Lähmungen die Phrenici, das Zwerchfell und die entsprechenden Abschnitte des Rückenmarks untersucht hat, fand im Rückenmark keine nennenswerten Veränderungen, dagegen zeigten die Phrenici in sämtlichen Fällen starke Degeneration.

Rainy (175) fand auch am Rückenmark ausgesprochene Veränderungen. Lähmungserscheinungen, die während des Lebens seiner Versuchstiere beobachtet wurden, waren stets mit einer Läsion der Ganglienzellen in den Vorderhörnern verknüpft. Diese Läsion bestand in einer Chromatolysis mässigen Grades, in zunehmender Tinktionsfähigkeit der achromatischen Substanz für saure Farbstoffe und in einer vakuolären Degeneration des Zellprotoplasmas. Die Chromatolyse und Vakuolisierung konstatierte auch Murawjow (174) im Zentralnervensystem.

Unter den für die Schädigung durch das Diphtheriegift prädisponierten Organen waren an dritter Stelle die Nieren genannt worden. Das häufige Auftreten von Albuminurie im Verlauf der Diphtherie, ist eine bekannte klinische Erscheinung. Zollikofer (182) gibt dafür einen hohen Prozentsatz an. Er will unter seinen Diphtheriefällen diese Komplikation in 42,2 % gesehen haben. Nach Hibbard und Morissey (164) kommt bei der Diphtherie gelegentlich auch eine vorübergehende Glykosurie häufig mit Albuminurie verbunden vor.

Langer (169) gibt an, dass die Uratvermehrung bei der Diphtherie häufiger sei, als bei anderen fieberhaften Erkrankungen und weist darauf hin, dass die massenhaften im konzentrierten Morgenharn Diphtheriekranker sich befindlichen Urate eine scheinbar grosse Eiweissmenge vortäuschen können.

Inwieweit die Nieren unter dem Einfluss des Diphtherietoxins anatomische Veränderungen erleiden, hat Flamini (158) festzustellen gesucht. Entsprechend der Annahme, dass die festen Teile — also auch die spezifischen Bestandteile des Diphtherietoxins -- in den gewundenen Kanälchen und im aufsteigenden Teil der Schleifen ausgeschieden werden, fand er die Epithelien dort in erster Linie affiziert, später erst die der absteigenden Teile und der Bowmannschen Kapseln. Im Urin ist die Nierenläsion angedeutet durch Leukozyten, Epithelien und Zylinder. Albuminurie ist nach Flamini nicht in gleichem Masse für die Schwere der Läsion bezeichnend.

Als ein seltenes Vorkommnis müssen wohl die Fälle von Bellinato (146) und Comba (152) bezeichnet werden, die im Verlauf einer Diphtherie eine amyloide Degeneration der Nieren auftreten sahen.

In anderen als den bisher besprochenen Organen führt die Diphtherie nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle zu krankhaften Veränderungen.

Enriquez und Hallion (155) konnten durch Einspritzen von Diphtherietoxin, neben Störungen am Herzen und Nervensystem, auch Erscheinungen am Magen hervorrufen.

Die Magenschleimhaut zeigte dabei vorzugsweise am Pylorus und an der kleinen Kurvatur mehr oder weniger tiefe nekrotische Geschwüre und um diese herum leichte Entzündung.

Auch Hayem (163) konnte durch Einspritzen von Diphtherietoxin Veränderungen am Magen in Form einer Gastritis parenchymatosa auslösen. Das Erbrechen, das man in schweren Fällen von Diphtherie gelegentlich beobachtet, glaubt Rolleston (178) in manchen Fällen durch eine diphtherische Magenentzündung bedingt; in der Mehrzahl der Fälle jedoch hält er es, wie auch andere Autoren für urämisch oder veranlasst durch eine Vagusreizung.

Girard und Guillain (159) haben in einer Reihe von Diphtheriefällen das Pankreas histologisch untersucht. Sie fanden nichts als eine Kongestion der kleinsten Arterien und eine gelegentliche Endarteriitis und Endophlebitis der periazinösen Gefässe.

Bei den seither geschilderten pathologisch-anatomischen Veränderungen war stets angenommen worden, dass das Diphtherietoxin für ihre Entstehung verantwortlich zu machen sei. Rist (177) hat nun Versuche mit Diphtheriebazillenleibern gemacht, er hält es für wahrscheinlich, dass auch die Diphtheriebazillenleiber die bei der Diphtherie beobachteten Störungen, wie Paralysen, Myokarditis etc. hervorrufen können.

Anhangsweise mögen hier noch einige Mitteilungen Platz finden, die sich auf lokale Veränderungen im Nasenrachenraum beziehen, wie

sie gelegentlich im Verlauf einer Diphtherie, mitunter in recht schwerer Form zur Beobachtung gelangen.

Hopmann (166) beschreibt eine komplette Obliteration beider Nasenhälften bei einem neunjährigen Knaben im Anschluss an eine verschleppte Diphtherie.

Bruck (149) berichtet über einen Patienten, der im zweiten Lebensjahre eine schwere Nasenrachendiphtherie durchgemacht hatte und der als Folge dieser Erkrankung auf beiden Seiten der Uvula einen festen roten Strang zeigte. In diesem Strang befand sich ein ovales Loch, durch welches die Tonsille sichtbar war.

VI. Ungewöhnliche Lokalisation der Diphtherie.

Im Vergleich zu der Häufigkeit, mit der sich der Diphtheriebacillus im Rachen lokalisiert, um dort eine Diphtherie hervorzurufen, sind die Fälle selten, in denen er an anderen Organen des Körpers Veränderungen setzt, welche Analoga zu der Rachendiphtherie bieten. Doch sind immerhin eine Anzahl derartiger Befunde mitgeteilt.

So hat Schödel (194) diphtherische Membranen, aus denen sich typische Diphtheriebazillen züchten liessen, auf der Magenschleimhaut eines an Rachendiphtherie verstorbenen Kindes beobachtet.

Dürck (183) sah diphtherische Geschwüre im Ileum, Cökum und im Proc. vermif. bei einem Kinde, das an Rachendiphtherie zugrunde gegangen war. In den Geschwüren waren Löfflersche Bazillen nachzuweisen.

Freund (184) hat bei zwei Wöchnerinnen Diphtheriebazillen in Geschwüren am Damm gefunden. Die Frauen genasen unter Serumanwendung. In einem Fall ging das Kind an Diphtherie zugrunde.

Müller (190) beschreibt eine Diphtherie der Vulva und Vagina mit positivem Bazillenbefund bei gleichzeitiger Rachendiphtherie. Analoge Fälle werden von Silberstein (197), Reichold (193) und Leick (189) mitgeteilt. In den Fällen von Reichold und Leick war der Rachen frei. Doch entwickelte sich in dem Falle von Reichold vier Tage nach der Heilung bei dem Brüderchen des betreffenden Kindes, es war ein sieben Monate altes Mädchen, eine Nasen- und Rachendiphtherie und weiterhin erkrankten im Nachbarhause noch fünf Kinder an Diphtherie. Labbé und Demarque (188) berichten über zwei Fälle von Hautdiphtherie mit positivem Bazillenbefund, die in Form der gewöhnlichen Impetigo ohne Pseudomembranbildung bei gleichzeitigem Vorhandensein von Diphtheriebazillen im Rachen aufgetreten waren. Kobrak (187) hat einen Fall von primärer Mittelohrdiphtherie mit echten vollvirulenten Diphtheriebazillen beschrieben.

Green (185) hat bei der bakteriologischen Untersuchung von 144 Fällen von Mastitis Diphtheriebazillen mehrmals in verschiedenen Kombinationen mit anderen Bakterienarten nachgewiesen.

Hala (186) fand die Löfflerbazillen in zwei Abszessen des Gesichts. Seitz (196), Müller (190) und Tavel (199) in einem Panaritium, Tavel ausserdem in einem Senkungsabszess am Rücken und bei einem tuberkulösen Knochenherd an einem Metatarsus. Walsh (201) wies sie bei acht Fällen von Noma nach, Schödel (194) fand sie zweimal im Magen von an Diphtherie verstorbenen Kindern, obwohl der Magen keine anatomischen Veränderungen zeigte.

In den Fällen, die Green und die folgenden Autoren mitgeteilt haben, wird man dem Diphtheriebacillus, zumal er meist mit anderen Bakterienarten vergesellschaftet war, keine allzugrosse pathologische Bedeutung beimessen dürfen.

VII. Ungewöhnliche Formen der Diphtherie.

Es mögen hier zunächst die Fälle Platz finden, die Neisser (191) als chronisches Rachendiphtheroid bezeichnet hat. Neisser versteht darunter eine Krankheitsform, die einhergeht mit chronischer Heiserkeit, mit Atrophie der Rachenschleimhaut, Neigung zur Eintrocknung des produzierten Schleims, Ausdehnung des Prozesses vom Nasenrachenraum bis in den Kehlkopf, bei Fehlen jeder tiefgreifenden Veränderung, und die schliesslich durch öftere Remissionen, bezw. Exazerbationen der Krankheit charakterisiert ist. Auf der Schleimhaut finden sich teils virulente, teils avirulente Diphtheriebazillen. Blut ist stark antitoxinhaltig.

Einen hierzu gehörigen Fall beschreibt auch Neufeld (192).

Von einem Nasendiphtheroid spricht Uffenheimer (200). Die Affektion war im Verlauf eines Scharlachs aufgetreten, klinisch stellte sie sich als Diphtherie dar, auch waren Diphtheriebazillen in spärlicher Zahl gezüchtet, doch zeigten sie keine Pathogenität. Da der Prozess ausserdem eine Reihe von Tagen nach einer Seruminjektion entstanden war, hält Uffenheimer nicht die Diphtheriebazillen, sondern die gleichzeitig vorhandenen Streptokokken für die Erreger der Affektion und spricht deshalb von Diphtheroid.

Symes Odery (198) hält die atrophische Rhinitis für eine chronische Nasendiphtherie. Wenigstens hat er in 20 von 23 diesbezüglichen Fällen Diphtheriebazillen gefunden. Auch Neufeld hat mehrfach derartige Befunde erhoben.

Schliesslich mag hier noch die zuerst von Heubner als larvierte Diphtherie beschriebene Erkrankung erwähnt werden, die zunächst als Angina catarrhalis auftritt und wobei sich erst im weiteren Verlauf der Erkrankung Membranen bilden.

Schön-Ladniewski (195) hat davon zwei Fälle beschrieben.

VIII. Komplikationen der Diphtherie.

Seit der Einführung des Heilserums hat die Diphtherie zwar viel von ihrem Schrecken verloren, doch gibt es immer noch eine beträchtliche Anzahl von Fällen, die tödlich verlaufen. Einmal kann dies freilich darauf zurückzuführen sein, dass das Serum zu spät angewandt wird, doch auch bei rechtzeitiger Anwendung bleibt mitunter die Wirkung aus.

Marfan (215) hat diese Fälle als maligne Diphtherie bezeichnet. Er unterscheidet dabei wieder drei Unterarten: 1. Übergang der Diphtherie auf die Atmungsorgane, 2. Verbindung mit Hämorrhagien, Meläna, Hämaturie, Ekchymosen, 3. langsamer Verlauf (Membranen fallen erst am 6.—8. Tag), wiederholtes Auftreten blutender Ulzerationen an der Schleimhaut, am 8.—10. Tag Erbrechen, das den nahenden Tod ankündigt. Marfan glaubt, dass es sich bei diesen Fällen meist um Mischinfektionen handelt. Das Bakterium, das hierbei in Frage kommt, ist meist der Streptococcus. Ferner kann nach Marfan die Mischinfektion durch den Diplococcus hämophilus albus bedingt sein. Dieser ist vorher schon von Dupuy und Legros gezüchtet und soll durch seine Beweglichkeit, seine Nichteinwirkung auf Milch und seine Affinität zu roten Blutkörperchen charakterisiert sein. Mischinfektionen zwischen dem Diphtheriebacillus und diesem Coccus mit tödlichem Ausgang sind auch von Deguy (205) beschrieben. Weshalb die Mischinfektion die Prognose der Diphtherie so sehr verschlechtert, illustrieren die folgenden Mitteilungen.

Es tritt bei diesen Mischinfektionen, wie Bloch und Sommerfeld (203) für die Diphtheriebazillen und Streptokokken zeigten, eine Virulenzsteigerung beider Bakterienarten ein. Auch Hilbert (211) fand, dass in der Mischkultur eine Virulenzvermehrung der Diphtheriebazillen eintritt. Ebenso teilt Valagussa-Ranelletti (224) mit, dass der Diphtheriebacillus in der Symbiose mit Strepto- und Staphylokokken ein stärkeres Toxin absondert. Nach Castronvouo (204) wird bei dieser Symbiose — er hat auch noch die Pneumokokken herangezogen — nur die Virulenz der Kokken, nicht aber die der Diphtheriebazillen erhöht.

In manchen Fällen bedarf es der Mischinfektion nicht, um trotz Serum einen tödlichen Ausgang herbeizuführen. Es gehören hierher die Fälle, wo die Diphtheriebazillen ins Blut übergehen und zu einer richtigen Sepsis führen. Roosen-Runge (219 u. 220) hat zwei derartige Beobachtungen veröffentlicht. Einmal fanden sich die Diphtheriebazillen nicht nur im Blut, sondern auch in endokarditischen Auflagerungen des an Diphtheriebazillensepsis verstorbenen Mannes. Auch Richardière, Tollemer und Ullmann (218) konnten in vier Fällen virulente Diphtheriebazillen im Blut, ausserdem in Milz, Pons und Medulla oblongata von an Diphtherie verstorbenen Personen nachweisen. Ebenso fand Pearce (217) Diphtheriebazillen teils allein, teils mit Kokken vergesellschaftet im Herzblut, sowie in Leber, Milz und Nieren von Individuen, die an Diphtherie oder an Diphtherie in Komplikation mit anderen Infektionskrankheiten gestorben wären. Man muss für all diese Fälle wohl eine ganz besonders erhebliche Virulenz der Diphtheriebazillen vielleicht verbunden mit abnorm grosser Widerstandslosigkeit der betroffenen Individuen annehmen.

Bei der Mischinfektion von Diphtheriebazillen und Kokken braucht es natürlich nicht immer zu Allgemeinerscheinungen zu kommen. Die Infektion kann auch dabei lokal bleiben oder zwar entferntere Körperabschnitte infizieren, ohne jedoch eine Sepsis hervorzurufen.

Es ist hierher ein Fall von Schlesinger (221) zu rechnen, wo es im Anschluss an eine Diphtherie, bei welcher das Ohr mitbeteiligt war, zu einem Hirnabszess kam, nach dessen Entleerung Heilung eintrat.

Unter den Komplikationen der Diphtherie mit anderen Infektionskrankheiten bestimmter Natur spielt der Scharlach die Hauptrolle. Andererseits scheinen Scharlachkranke ganz besonders zur Infektion mit Diphtherie disponiert zu sein.

Uffenheimer (223) hat in den Jahren von 1898—1903 unter 182 Scharlachfällen 55 mit Diphtherie kompliziert gefunden. 20 mal handelte es sich dabei um eine primäre Diphtherie, 35 mal war der Scharlach primär, 29 mal mit frühzeitiger, 6 mal mit später Erkrankung an Diphtherie.

Williams (225) und Forbes (206) haben den Diphtheriebacillus auch im Ohrleiter bei postskarlatinösen Ohraffektionen gefunden.

Bei dem Auftreten von Scharlach im Verlauf einer Diphtherie kann event. das Serumexanthem, das unter Umständen dem Scharlachausschlag sehr ähnelt, zu Verwechslungen führen.

Leiner (213) und Georgiewsky (208) haben sich mit dieser Frage beschäftigt.

Die Entscheidung lässt sich, wie beide Autoren in übereinstimmender Weise angeben und wie auch von anderer Seite betont wird, dann

leicht treffen, wenn das skarlatiniforme Exanthem schon in den ersten Tagen nach der Seruminjektion auftritt. Es handelt sich dann gewöhnlich um einen echten Scharlach, während das Serumexanthem sich meist erst in der zweiten bis dritten Woche entwickelt.

Von anderen Infektionskrankheiten, die gelegentlich Komplikationen der Diphtherie bilden, sind weiterhin die Masern zu erwähnen.

Hellström (210) berichtet aus den Jahren 1894—1903 über 209 diesbezügliche Fälle eigener Beobachtung. 62 davon starben. Unter Serumbehandlung sind seine Resultate neuerdings besser geworden. Blakeley (202) hält die Kombination beider Krankheiten für nicht selten und recht bedrohlich.

Leiner (212) berichtet über Komplikationen der Diphtherie mit Influenza, Niclot (216) und Fränckel (207) mit Typhus.

Erwähnung mögen hier noch drei Fälle von Purpura nach Diphtherie finden, die Goodall (209) beschreibt und schliesslich soll auf den Zusammenhang zwischen Diphtherie und Ohraffektionen hingewiesen werden, der nach den Berichten von Stangenberg (222) und Lewin (214) nicht selten ist.

IX. Wirkung und Anwendungsweise des Diphtherieantitoxins.

Statistisches.

Die Zahl der Arbeiten, die in den letzten Jahren über Diphtheriestatistik und Serumtherapie erschienen sind, war in allen Kulturländern eine ausserordentlich grosse. Unter den zahlreichen Autoren, die sich zu den genannten Fragen äusserten, sprach sich die überwiegende Mehrzahl immer wieder dahin aus, dass die Heilserumbehandlung bei der Diphtherie von hervorragend günstiger Wirkung ist und nur eine kleine Zahl von Forschern leugnet noch immer die Heilkraft des Serums.

Völlig ablehnend verhält sich bekanntlich nach wie vor Kassowitz (271). Er bestreitet, dass die absolute Zahl der Todesfälle an Diphtherie zurückgegangen sei und die prozentuale Abnahme der Mortalität in der Serumperiode erklärt er damit, dass jetzt sehr viel mehr leichte Fälle als früher in die Spitäler kämen und dass, seitdem man die klinische Diagnose der Diphtherie durch die bakteriologische ersetzt habe, vieles als Diphtherie angesehen werde, was früher als Angina follicularis bezeichnet wurde.

Auf demselben Standpunkt wie Kassowitz stehen Esch (255) und Herman (266). Herman behauptet sogar, das Serum nütze nicht nur nichts, sondern es sei direkt schädlich.

Auch Schürmayer (314) hält die bei den Diphtheriestatistiken gewonnenen Zahlen nicht für einwandsfrei.

Eroess (254) gibt an, dass die Abnahme der Diphtheriemortalität in den grösseren Städten Ungarns schon ein Jahr vor Einführung des Serums begonnen habe und Jordan (270), der für New-York einen Rückgang der Sterblichkeit von 15,1 auf 8 Fälle (für je 10000 Einwohner) von der Vorserum- zur Serumperiode konstatiert hat, gibt gleichzeitig für Philadelphia an, dass dort die Sterblichkeit seit der Einführung des Serums etwas gestiegen sei. Dovertie (252) glaubt, dass die in den letzten Jahren zu konstatierende Abnahme der Diphtheriesterblichkeit weniger dem Serum, als den verbesserten hygienischen Einrichtungen zuzuschreiben sei. Robert (310) berichtet aus Madrid, dass dort die Mortalität seit 1895, wo sie den niedrigsten Stand erreicht hatte, bis 1899 wieder stetig wuchs. Allerdings gibt er gleichzeitig zu, dass man dort seit 1895 allmählich wieder nachlässiger mit den Seruminjektionen geworden sei und dass sich die Zunahme der Mortalität möglicherweise darauf zurückführen lasse.

Den bisher genannten, verhältnismässig wenigen, für das Serum ungünstigen Angaben — den Bericht von Robert kann man freilich schon nicht mehr dazu rechnen — steht eine erdrückende Fülle von Mitteilungen gegenüber, die sich teils in anerkennender, teils in enthusiastischer Weise für das Serum aussprechen.

Zunächst sprechen in diesem Sinne einige umfassende Statistiken, die sich auf grössere Zeiträume und ein sehr grosses Material beziehen.

Eine solche Statistik besitzen wir von Müller (291). Seine Erhebungen betreffen die deutschen Städte, die im Jahre 1900 40000 und mehr Einwohner besassen und erstrecken sich über einen Zeitraum von 12 Jahren (1889—1900). Mit Ausnahme von München-Gladbach ist die Mortalität in der Serumperiode überall z. T. um ein Beträchtliches gesunken und Müller betont vor allem auch, dass, während in der Vorserumperiode ein ständiges Schwanken der Sterblichkeitsverhältnisse zu verzeichnen war, seit der Einführung des Serums diese Schwankungen nahezu verschwunden sind und dass an ihre Stelle eine fortdauernde Verminderung der Diphtheriemortalität getreten ist.

Siegert (317 und 318) gibt einmal eine grosse Statistik über die Mortalität der an Larynxdiphtherie operierten Fälle. Aus den Jahren 1890—93 hat er 17499 Fälle mit 60,38% Mortalität zusammengestellt, 1894, dem Jahre der Serumeinführung, starben von 5075 Fällen seiner Zusammenstellung nach 53,79% und in den Jahren 1895—98 in den gleichen Städten von 12870 Fällen nur noch 36,32%.

Eine weitere grosse Statistik Siegerts (320) betrifft die Wiener Kinderspitäler, wo er die Verhältnisse in den Jahren 1896—1900 schil-

dert und wo seit Einführung des Serums sowohl die Gesamtmortalität, wie die Sterblichkeit der operierten Fälle zurückgegangen ist.

Die Statistik des Königreichs Preussen (326) gibt an, dass von 10000 Lebenden unter 10 Jahren von 1890—94 54,9, von 1895—98 26,9, also die Hälfte weniger an Diphtherie starben. Noch auffälliger ist der Rückgang der absoluten Zahlen in einigen Universitätsstädten, in denen die Anwendung des Serums sicher in sehr konsequenter Weise durchgeführt worden ist. Nach der gleichen Statistik nämlich starben von 100000 Einwohnern unter 10 Jahren in Greifswald in der Vorserumperiode 189, in der Serumperiode nur 33. In Marburg ist die Zahl von 173 auf 15, in Göttingen von 134 auf 23 heruntergegangen.

Eine weitere umfassende Statistik verdanken wir Rauchfuss (305). Sie betrifft 51 Gouvernements von Russland und erstreckt sich auf die Jahre 1895—97. Von 44631 in diesem Zeitraum mit Serum behandelten Fällen starben 14,6 %, von 6507 nicht gespritzten 34,1 %. Die Sterblichkeit der schweren Diphtheriefälle ist gegen 70,7 % der Vorserumperiode auf 28,2 % gesunken.

Ähnlich günstige Resultate berichtet Hellström (264) aus Schweden. Sein Material umfasst 9000 Fälle, die sich auf einen Zeitraum von fünf Jahren verteilen.

Jelineck (269) gibt eine statistische Zusammenstellung von Publikationen aus allen möglichen Ländern. (Seine Erhebungen betreffen Deutschland, Österreich, Frankreich, England, Italien, Russland, Schweiz, Holland, Amerika). Überall ist die Mortalität gesunken. Bei der Diphtheriebehandlung ist der Zeitpunkt des Einsetzens der Serumbehandlung nach seinen statistischen Erhebungen von grosser Wichtigkeit. In allen Ländern zeigt sich übereinstimmend und deutlich eine um so günstigere Wirkung der Serumbehandlung, je frühzeitiger sie eingeleitet wurde.

Es mögen dann einige kleinere Zahlenreihen aus einzelnen deutschen Städten folgen.

Sehr Günstiges berichtet Rautenberg (306) aus Königsberg über die Serumbehandlung. Unter 1500 klinisch behandelten Fällen hatte er 14,5 %, unter 253 poliklinisch behandelten 7,5 % Mortalität.

Aus Halle meldet Risel (308) eine auffallende Abnahme der Diphtheriesterblichkeit seit 1894.

Neisser und Henius (295) geben auf Grund des Materials in Frankfurt a. M. an, dass bei schneller Anwendung geeigneter Serumdosen die Mortalität an Diphtherie ausserordentlich gering sei. Von

135 Fällen z. B., die in den ersten drei Tagen gespritzt wurden, starb niemand [1]).

Die nun folgenden Statistiken aus Krankenhäusern werfen durchweg ein sehr günstiges Licht auf die Resultate der Serumbehandlung.

Wie Cuno (247) aus Christs Kinderhospital in Frankfurt a. M. berichtet, ist dort seit Einführung des Serums die Mortalität von 36,7% auf 13,1% gesunken.

Nach Slawyk (323), der über 1163 Fälle aus der Heubnerschen Klinik berichtet, ist dort unter der Serumbehandlung die Sterblichkeit von 54,4% auf 15% zurückgegangen.

Zu Moabit starben nach Cohn (245) von den in den ersten drei Tagen gespritzten nur 9,8%, von den Tracheotomierten 25,9%, gegen 71,2% der Vorserumperiode.

Eigentümlich nimmt sich diesen Zahlen gegenüber ein anderes Berliner Krankenhaus, das von Schweninger geleitete Gross-Lichterfelder Spital aus. Heilserum wird dort nicht angewandt. Die Sterblichkeit an Diphtherie betrug dort während des zweiten Halbjahres 1900 59,2% (229) [2]).

Im Nürnberger Kinderspital ist nach den Angaben von Cnopf (243) die Diphtheriemortalität seit Einführung des Serums auf die Hälfte zurückgegangen.

Sehr günstige Berichte über die Serumbehandlung liegen ferner aus der Soltmannschen (228) Kinderklinik zu Leipzig und aus dem Mühlhauser Bürgerspital von Jäger (267) vor.

Aus der Schweiz meldet Walker (333), dass in Solothurn die Sterblichkeit, die in der Vorserumperiode ca. 50% betrug, jetzt unter Serum auf 15,8% heruntergegangen sei. Ähnlich günstig lauten die Mitteilungen von Wenner (337) aus dem Kinderspital Zürich, von Wettstein (339) aus der chirurgischen Klinik zu Zürich und von Weissenberger (336) aus dem Kinderspital zu Basel.

---

1) Bourget-Lausanne (Therapeut. Monatshefte, Januar 1906) verlor von 116 Diphtheriekranken nur 3, davon waren aber nur 6 mit Diphtherieserum behandelt, von denen 1 starb = 16,6%, während von den 110 Nichtinjizierten nur 2 = 1,81% starben. Diese Zahlen sind beachtenswert und nehmen den Angaben Neissers und Heines einiges von ihrer Bedeutung. Lubarsch.

2) Diese Zahlen geben nun allerdings kein richtiges Bild. Nach dem Berichte Schweningers über 1900—1906 (Berlin bei Rob. Rohde, 1906) wurden in den 5½ Jahren an Diphtherie behandelt 123 Personen; es waren vor der Einlieferung mit Heilserum behandelt 13, wurden im Krankenhaus injiziert 25, von diesen 38 starben 20 = 52,63%, von den 85 nicht mit Serum behandelten nur 32 = 37,65%. Nach der auf Seite 56 gegebenen Tabelle betrug ferner die Sterblichkeit — trotzdem die gleichen Behandlungsmaximen herrschten — in den Jahren 1902, 1904 und 1905 zwischen 28,1 und 28,6% und nur 1903 33,3%. Lubarsch.

Nach dem offiziellen österreichischen Bericht von 1898 (299) ist das Letalitätsprozent an Diphtherie von 43,8% im Jahre 1889 und 31,6% im Jahre 1895 auf 28,6% im Jahre 1898 gesunken. Dies würde für das Serum noch nicht viel beweisen, denn der Rückgang von 1889 auf 1895 ist erheblicher, als der von 1895 auf 1898. Sehr zugunsten des Serums spricht dagegen die folgende, in demselben Bericht enthaltene Tabelle. Von 32296 Fällen wurden 15333 mit Serum behandelt, 16963 nicht. Von der ersten Gruppe starb 15,83%, von der zweiten 39,30%.

Nach dem österreichischen Heilserumbericht im Jahre 1901 (253) wurden dort 28373 Diphtheriefälle zur Anzeige gebracht. Davon wurden 17413 mit Heilserum behandelt mit 13,9% Mortalität, von den 10960 nicht gespritzten Fällen starben dagegen 37,5%.

Interessant sind ferner einige Angaben aus der Sammelforschung des staatlichen Instituts zur Herstellung von Diphtherieheilserum in Wien (316). Es sind dort 2637 mit Heilserum behandelte Fälle aus den Jahren 1896 und 97 zusammengestellt. Die Gesamtmortalität beträgt 12,3%. Von den am ersten Tage gespritzten starben 6,5%, von den am dritten Tage 12,9%, von den an einem späteren Tage immunisierten 25,5%.

In Graz ist nach dem Bericht von Zucker (343) die Diphtheriesterblichkeit seit 1895 im Anna-Kinderspital von 10,9 auf 3,4% gesunken. Der Gesamtcharakter der Diphtherie ist dabei, wie Zucker angibt, etwa der gleiche geblieben.

Die folgenden Mitteilungen stammen aus Frankreich.

Richardière (307) gibt eine Statistik über 1178 Diphtheriefälle, die mit Heilserum behandelt wurden und welche die günstige Mortalitätsziffer von 15,7% aufweisen.

Weill (335) hatte unter 1122, zum grössten Teil recht schweren Fällen, im Hôpital des enfants malades in Paris 21% Mortalität.

Marfan (282) hat eine Statistik vom 1. Mai 1903 bis 1. Mai 1904 mitgeteilt. Die Mortalität betrug bei seinen Fällen 14,2%, abzüglich der Fälle, wo der Exitus in den ersten 24 Stunden eintrat nur 9%.

Galatti (259) berichtete auf dem XIII. internationalen medizinischen Kongress zu Paris über eine persönliche, Fälle mit Larynxstenose betreffende Statistik. Von 29 Fällen der Vorserumperiode heilten 21%, von 32 der Serumperiode 44%.

In Marseille ist, wie d'Astros (227) berichtet, seit Einführung des Serums die Diphtheriemortalität von 123 auf 18,5 Fälle für 100000 Einwohner zurückgegangen.

Eine Reihe günstiger Berichte liegen aus England und Amerika vor.

So gibt Cobbet (244) an, dass in den Londoner Spitälern in der Zeit von 1895—97 die Diphtheriemortalität erheblich absank, obwohl in dieser Zeit mehr schwere Diphtheriefälle aufgenommen wurden, als in der Vorserumperiode. Die Mortalität der Larynxdiphtherien sank beispielsweise von 62% auf 29,6%, die der Tracheotomierten von 70,4% auf 41%. Interessant ist noch die Tatsache, dass seit der Serumeinführung die Gesamtmortalität in London grösser ist, als die in den Hospitälern, während früher das Umgekehrte der Fall war. Die Erklärung dafür sieht Cobbet in dem Umstand, dass in den Hospitälern konsequenter immunisiert wird, als in der Privatpraxis.

Ebenso berichtet Goodall (262), dass in den Londoner Spitälern seit der Serumeinführung die Diphtheriemortalität von 62% auf 33,7% sank. In der Vorserumzeit starben von den Tracheotomierten ca. 70%, bis zum Jahre 1899 ist diese Zahl auf 26,6% heruntergegangen.

Bei den 200 Fällen, über die Tonkin (328) berichtet, betrug die Sterblichkeit, wenn die Patienten in den ersten drei Tagen spezifisch behandelt wurden, sogar nur 3%.

Günstige Erfolge der Serumbehandlung teilen ferner Nash (294), Cairns (237), Brownlee (234), Nestor Tirard (296), Dawson (248) aus England, Munn-Denver (293), Mc Collom (286), Lyon (277), Northrup (278) und Biggs (279) aus den Vereinigten Staaten von Amerika und Turner (331) aus Australien mit.

Auch die aus den skandinavischen Ländern stammenden Statistiken melden ein Zurückgehen der Diphtheriemortalität unter dem Einfluss der Serumbehandlung.

Auf dem III. nordischen Kongress (246) für innere Medizin in Kopenhagen gab Sievers (321) an, dass die Mortalität seiner Diphtheriefälle seit Einführung des Serums von 28% auf 8% gesunken sei. In der Diskussion, die auf diesem Kongress über die Serumtherapie stattfand, traten Aaser und Hellström (246) warm für die Serumbehandlung ein, nur Sörensen (246) sprach sich reservierter aus und wollte dem Serum nur eine gewisse kurative Wirkung zuerkennen.

Wennerberg (338) hatte in Göteborg während der Serumjahre (1896—1900) nur eine Gesamtmortalität von 4,9%, Trollander (329) während mehrerer Diphtherieepidemien in Kisa, einem hygienisch sehr ungünstig gelegenen Bezirk Schwedens, unter den mit Serum behandelten Fällen eine solche von 9,2%.

Faber (256) teilt aus dem Blegdamshospital zu Kopenhagen mit, dass die Mortaliät bei den Individuen, die bereits am ersten Tage der Erkrankung Serum bekamen, nur 1/8 so gross war, wie die der Patienten, welche erst am siebenten Tage immunisiert wurden. Dazu bemerken freilich Bing und Ellermann (231), dass auch in der Vorserumperiode

bei den früh aufgenommenen Kindern die Sterblichkeit viel geringer war, als bei denen, die spät zur Aufnahme gelangten. Doch bleibt die von Faber mitgeteilte Tatsache immerhin bemerkenswert.

Aus Russland meldet Schmidt (311) günstige Resultate der Heilserumbehandlung aus dem Stadtkrankenhaus zu Riga, Mitscha (289) aus dem politischen Bezirk Melk.

In Rumänien ist nach den Angaben von Felix (257) und Mirinescu (288) die Serumtherapie von äusserst wohltätigem Einfluss gewesen. In der Krankenabteilung von Mirinescu, die eine jährliche Frequenz von ca. 600 Diphtheriekranken aufweist, sank die Mortalität von 42—45% der Vorserumperiode auf 14% in der Serumzeit.

Zugunsten der Serumbehandlung sprechen ferner die Beobachtungsreihen, die Piekema (302) aus Holland und Camara-Pestana (238) aus Portugal mitteilt.

Über kleinere Versuchsreihen oder einzelne Fälle mit durchweg günstigem Resultat berichten Gregory (263), Fels (258), Pulawski (303), Geissler (260), Silberstein (322), Bolck (232), Jaenicke (268), Bosse (233), Landwehr (275) und Winselmann (342).

Markuse (283) und Körösy (273) polemisieren auf Grund ihrer Erfahrungen gegen Kassowitz, und Bernheim (230) spricht in Übereinstimmung mit anderen, bereits an anderer Stelle zitierten Autoren, die Überzeugung aus, dass in den Fällen, die heute trotz rechtzeitiger Serumanwendung zu einem letalen Ausgang führen, meist einer Mischinfektion die Schuld beizumessen sei.

Was die Anwendungsweise des Serums betrifft, so empfehlen die meisten Autoren, bei mittelschweren 1000—1500, bei schweren 2—3000 und zu prophylaktischen Zwecken 2—500 Immunitätseinheiten einzuspritzen. Bei schweren Fällen sind manche bis zu erstaunlichen Dosen in die Höhe gegangen, wie es scheint, mit gutem Erfolg.

Nash (294) gibt bei schweren Fällen, oder wenn das betreffende Individuum erst spät zur Behandlung kommt 4—6000 I.-E. Muir (290) geht bis zu 24000 I.-E. und zwar gibt er das Serum intravenös. Von 38 ausgesucht schweren Fällen starben bei dieser Behandlung nur drei. Auch Cagnoni (235) empfiehlt die intravenöse Injektion des Serums, ebenso Cairns (237), der in einem Fall 82000 (!) I.-E. in drei Sitzungen eingespritzt hat. Auch er will mit diesen, im wahrsten Sinne des Wortes heroischen Dosen, verzweifelte Fälle gerettet haben. Auch Smith (324) hat bei einem sehr schweren Diphtheriefall guten Erfolg von der intravenösen Injektion gesehen und Arloing (226) und Pave (301) geben, gestützt auf Tierexperimente an, dass die intravenöse Injektion bessere Erfolge zeitige, als die subkutane. Nach den Beobachtungen von Pave konnten Tiere bei intravenöser Injektion des Antitoxins durch Dosen

gerettet werden, die in Mischung mit derselben Giftmenge Kontrolltiere bei subkutaner Beibringung nicht vor dem Tode retten konnten. Campbell M'Donnell (239) hat das Serum in zwei Fällen, in denen die subkutane Injektion auf Schwierigkeiten stiess, per os resp. per rectum gegeben und angeblich günstigen Erfolg erzielt.

Martin (284) und Dopter (251) haben das Serum in Pastillenform — die Pastillen sollen langsam im Munde zergehen — gegeben und rühmen gleichfalls diese Anwendungsweise.

Dopter suchte ausserdem die Nasendiphtherie durch lokale Anwendung des Serums in Form von Schnupfpulver zu beeinflussen.

Nicolas und Arloing (297) gelang es auch, Tiere durch Einführung von Diphtherieheilserum in den Magen zu immunisieren.

Cesare (240) dagegen, der 48 Kranke mit Heilserum innerlich behandelt hat, fand diese Anwendungsweise nicht wirksam und rät, sie zu vermeiden, ebenso hält Paltschikowski (300) die immunisierende Kraft des per os gegebenen Heilserums für minimal.

Die Wirkungsweise des Heilserums sieht Wieland (340 u. 341) vor allem in einer Beeinflussung der lokalen Prozesse. Die antitoxische Wirkung soll demgegenüber von untergeordneter Bedeutung sein.

Dagegen bestätigen Ransom (304) und Henke (265) auf Grund von Tierexperimenten die von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren stets angenommene Tatsache, dass das Serum antitoxisch wirke.

Nebenwirkungen des Serums werden vielfach berichtet, doch geben dieselben nach den fast durchweg übereinstimmenden Angaben der Autoren eine sehr günstige Prognose.

Meist bestehen die Nebenwirkungen in dem Auftreten von Erythemen und Exanthemen. Die Häufigkeit, mit welcher diese auftreten, wird sehr verschieden angegeben. Dazu kommt, dass man jetzt geneigt ist, vieles auf Konto des Serums zu schreiben, was vielleicht ohne die Serumbehandlung auch aufgetreten wäre.

So teilt Schütze (315) einen Fall mit, wo ein Hauterythem, das völlig den Serumerythemen glich, bei einem nicht mit Serum behandelten Diphtheriekind aufgetreten war.

Marcus (281) sah bei einem nicht gespritzten Diphtheriefall einen Scharlach auftreten, der bei Serumanwendung seiner Ansicht nach wohl zunächst für ein Serumexanthem gehalten worden wäre.

Über eventuelle Verwechslung des Serumexanthems mit Scharlach ist übrigens an anderer Stelle schon berichtet worden.

Die auftretenden Exantheme teilt Slawyk (323) ein in urticariaähnliche, erythemähnliche, morbillenähnliche, scharlachähnliche und multiforme. Er hat sie in 5,8% seiner Fälle gesehen. Eine ähnliche Einteilung, wie Slawyk gibt Ritter v. Rittershain (309): er unter-

scheidet allgemeine Urticariaexantheme, scharlachähnliche, morbillenähnliche, polymorphe und multiforme exsudative. Der Prozentsatz, in dem diese Erytheme auftraten, betrug bei seinen Fällen im Jahre 1897 22% und ging bis zum Jahre 1901 auf 6,45% herunter. Stanley (325) sah unter 500 mit Serum behandelten Fällen 112 mal das Auftreten eines Exanthems, Oberwinter (298) unter 200 Fällen 28 mal. In den Fällen von Oberwinter war das Exanthem 23 mal scharlachähnlich. Doch war es hierbei manchmal, da der Verdacht auf Scharlach stets sehr gross war, fraglich, ob es sich nicht um eine primäre Doppelinfektion gehandelt haben könnte.

Auftreten des Exanthems in den ersten fünf Tagen nach der Serumanwendung deutet nach Oberwinter — auch andere Autoren haben dies angegeben — auf Scharlach.

Ebenso wie Ritter v. Rittershain hat auch Oberwinter ein Zurückgehen der Serumexantheme in den letzten Jahren beobachtet. Er führt dies auf die Verbesserung der Sera, die jetzt viel hochwertiger dargestellt werden können als früher, zurück.

Weill (335) sah bei seinen Fällen Exantheme in 22%, Tonkin (328) in 14,5%, Cohn (245) in nur 5% auftreten. Cairns (237) sah in 70% Exantheme auftreten, doch kann dies nicht wundernehmen, wenn man an die enormen, oben mitgeteilten Serumdosen denkt, die er seinen Patienten gegeben hat.

Das rasche Verschwinden und die Gutartigkeit des Serumexanthems betonen, wie die vorgenannten Autoren auch Malot (280 und Légendre (276).

Einen Fall, bei dem das Auftreten des Exanthems mit bedrohlichen Erscheinungen einherging, teilt Gettlich (261) mit. Es war hier bei einem Kinde, das eine prophylaktische Seruminjektion bekam, neben dem Exanthem ödematöse Schwellung und Rötung des Pharynx, Stridor und bellender Husten aufgetreten, doch waren nach einigen Tagen sämtliche Erscheinungen wieder verschwunden.

Neben den Exanthemen werden als Nebenwirkungen des Serums Gelenkaffektionen angegeben.

Barbier (250) hat sie unter 800 Fällen 6 mal gesehen, doch ist er geneigt, sie eher auf die Diphtherie, als auf das Serum zurückzuführen.

Guinon (250) dagegen findet, dass seit der Serumeinführung die Gelenkaffektionen häufiger sind, als früher und auf demselben Standpunkt steht Gillet (250).

Einen schweren Allgemeinzustand, psychische Verstimmung, Bewegungslosigkeit des ganzen Körpers, Fieber, Gelenkschmerzen sah

Szontagh (327) bei einem 12jährigen Mädchen nach Injektion von 3000 J. E.

Mikousson (287) gibt sogar an, dass in einem Fall nach Injektion von 1000 I.-E. unter Fieberanstieg bei schwachem Puls und Somnolenz innerhalb 24 St. der Exitus eingetreten sei. Ob hier das Serum als Todesursache anzuklagen ist, erscheint nach den übrigen Beobachtungen über die Wirkungsweise des Serums freilich mehr, als fraglich. Die Nebenwirkungen des Serums führen Kaupe (272) und Caiger (236) auf eine Idiosynkrasie der betreffenden Individuen zurück. Wie Caiger annimmt, soll eventuell auch eine Idiosynkrasie des Pferdes, von dem das Serum stammt, daran Schuld sein.

Misserfolge bei der Serumbehandlung sollen nach den Mitteilungen von Deguy und Weill (249), Trumpp (330), Schmidt-Monnard (312) und Schön-Ladinewski (313) dadurch vorkommen, dass das Serum nicht mehr frisch genug ist. So berichtet Schön-Ladinewski über drei Fälle, von denen zwei trotz reichlicher Serumanwendung starben, während der dritte nach anfänglichem Misserfolg genas, nachdem man ein Serum anderer Provenienz genommen hatte.

Nun ist Kraus (294) freilich der Ansicht, dass die höchste Abschwächung des im Handel befindlichen Serums 150 I.-E. betrage und dass in den Fällen von Schön-Ladniewski noch hinreichende Mengen von Antitoxin vorhanden gewesen sein müssten.

Auch Chantemesse (241), Müller (292) und Chiadini (242) sind der Ansicht, dass das Serum monate und selbst jahrelang seine Wirksamkeit behält. Chantemesse glaubt sogar, dass älteres Serum besser sei, da es weniger leicht Erytheme, als das frische hervorrufe. Auch Marx (285) hält das Misstrauen gegen etwas älteres Serum für unbegründet. Sehr betrübende Unfälle infolge Verunreinigung des Serums referiert Siegert (319) aus Oberitalien. Im Anschluss an Heilseruminjektionen traten dort eine Reihe von Tetanusfällen auf, die grösstenteils tödlich endeten. Alle Infektionen waren durch Fläschchen derselben Nummernreihe hervorgerufen worden.

Die schützende Wirkung des Serums hält nur ca. drei Wochen an Bei wiederholter Anwendung des Serums ist, wie Zucker (343) gezeigt hat, die Wirkungsweise die gleiche, wie beim ersten Gebrauch.

Ein neues Diphtherieheilserum, das nicht antitoxisch, sondern bakterizid wirken soll, hat Wassermann (334) hergestellt. Doch liegen weitere Mitteilungen über dieses Serum erst in einer Dissertation von Vogelsberger (332) vor, der damit an Diphtherierekonvaleszenten gearbeitet hat und ein rascheres Verschwinden der Diphtheriebazillen unter seinem Einfluss gesehen haben will.

Anhang zu IX: Therapeutische Massnahmen nicht spezifischer Natur.

Zur Behandlung der Diphtherie werden neben dem Serum immer noch eine Anzahl Mittel teils zu lokaler, teils zu innerer Anwendung empfohlen.

Novikow (369) und Scheppegrell (379) schlagen vor, Gurgelungen und Pinselungen mit Wasserstoffsuperoxyd vorzunehmen, ebenso Riegler (376), der ausserdem noch Jodsäure anwendet. Hassan Mahmond Pascha (361) empfiehlt Gurgelungen mit Zitronensaft, Hecker (362) Ätzungen mit Chlorzink, Ströll (382) Pinselungen mit Myrrhentinktur und Thymolinhalationen, Justi (364), Guinon (359) und Netter (359) das Kollargol in lokaler und eventuell auch intravenöser Applikation.

Zdekauer (387) pinselt die Mandeln mit 40% Formalin, Ewart (356) träufelt Karbolöl in die Nase und massiert in der Rekonvaleszenz die Mandeln.

Behrmann (346) redet der Quecksilbertherapie in Form einer Schmierkur das Wort.

Judd (363) hält das Calomel für ein Spezificum gegen Diphtherie.

Laslett (366) empfiehlt bei schweren Fällen Kochsalzinfusionen.

Kurt (365) ist der Ansicht, dass die Mundsekrete natürliche Schutzmittel gegen das Diphtheriegift darstellen und rät deshalb durch häufige Gaben von Kandiszucker oder fruchtsafthaltigen Zeltchen die Speichelsekretion der Kinder anzuregen.

Rudolph (378) endlich hat von einer Opiumdarreichung gute Erfolge gesehen.

Gegen die postdiphtherischen Lähmungen empfiehlt Busch (353) neben dem Strychnin das Xeritin, Biernacki (348) gibt das Strychnin schon prophylaktisch, wodurch angeblich eine eventuelle Degeneration des Herzmuskels verhütet werden soll.

Die operative Behandlung der Diphtherie soll im folgenden nur ganz kurz gestreift werden.

Siegert (318) gibt in seiner grossen, bereits erwähnten Statistik noch unbedingt der Tracheotomie den Vorzug; gegen seine Ausführungen wandten sich jedoch sofort Trumpp (384) und v. Bókay (352) und die Intubation scheint sich allmählich einer immer mehr wachsenden Beliebtheit zu erfreuen.

Steinhardt (381), Schlesinger (380) und Marx (367) empfehlen sie sogar für die Privatpraxis.

Über die Frage, ob und wann man die Intubation, wann die Tracheotomie bevorzugen soll, haben sich eine grosse Anzahl von Autoren geäussert.

Es sei hier auf die Arbeiten von Eghiaian (354) aus der Heubnerschen, von Rahn (374) aus der Soltmannschen Klinik, sowie auf die Mitteilungen von Bókay (349), Quadflieg (370), Thümer (383), Egidi (355), Pesca (372), Ganghofner (358), Barbier (345), Alsberg und Heimann (344), Biernacki und Minz (347) hingewiesen.

Als üble Folgezustände kommen bei Intubation und Tracheotomie bekanntlich Granulombildungen, Dekubitusgeschwüre und Narbenstenosen in Betracht.

Über gelegentliche Granulombildungen berichten v. Ranke (375), Mayer (368) und Folger (357), über Dekubitusgeschwüre v. Bókay und Hagenbach-Burckhardt, über Narbenstenosen v. Ritter (377), Folger (357), Pels-Leusden (371), Hagenbach-Burckhardt (360).

Zur Verhütung dieser üblen Zufälle werden von v. Bókay (350 und 351) besonders konstruierte und präparierte Tuben (von O'Dwyer zuerst angegeben), empfohlen. Ist es schon zur narbigen Stenose gekommen, so raten v. Bókay und v. Ritter nach O'Dwyers Vorschlag zur sekundären Intubation, event. kann aber, wie Wolkowitsch (386), Pels-Leusden, Folger, Hagenbach-Burckhardt und v. Bókay angeben, nur eine operative Entfernung der narbig stenosierten Stelle noch Hilfe bringen.

Mit dem späteren Schicksal der intubierten und tracheotonierten Kinder haben sich Trumpp (385) und Pfaundler (373) beschäftigt.

Trumpp fand, dass von 351 in den Jahren 1886—96 wegen Larynxdiphtherie operierten Kindern 328 am Leben blieben und 23 starben. Von 64 der überlebenden Fälle erfuhr er, dass sie seit der Operation an Affektionen des Racheus, des Kehlkopfs oder der Lunge litten.

Pfaundler forschte nach dem späteren Schicksal von 262 in den Jahren 1890—99 im Kinderspital zu Graz tracheotomierten oder intubierten Kindern. Über 173 von denselben konnte er noch Nachricht bekommen. 137 davon waren beschwerdefrei. 8 waren aus äusseren Gründen ungeheilt entlassen worden und bald nachher gestorben, 16 boten Beschwerden leichtester Art, 12 erheblichere Krankheitszustände. Die Spätstörungen entfielen sämtlich auf die tracheotomierten Kinder und Pfaundler zieht deshalb die Intubation vor.

X. Die Diphtherieprophylaxe.

Immer mehr ist in den letzten Jahren das Bestreben hervorgetreten, die Diphtherie durch prophylaktische Schutzimpfungen zu bekämpfen und die Zahl der diesbezüglichen Mitteilungen, die so gut, wie

durchweg, die ausserordentliche Nützlichkeit dieses Verfahrens hervorheben, ist eine sehr grosse.

In umfassender Weise hat Netter (403) in Paris derartige prophylaktische Impfungen vorgenommen. Er konnte in der Société de Pédiatrie in der Sitzung vom 14. Mai 1901 über 32484 prophylaktische Immunisierungen berichten. Das Resultat war glänzend, nur 192 von diesen Kindern hatten eine Diphtherie akquiriert. Im Anschluss an die darauf folgende Diskussion nahm die Gesellschaft folgende Resolution an: „Die Gesellschaft der Kinderärzte ist der Überzeugung, dass die Präventivimpfungen mit Diphtherieheilserum keine ernste Gefahr bieten und dass sie mehrere Wochen hindurch Immunität in der grössten Zahl der Fälle verleihen. Sie empfiehlt daher deren Anwendung dann, wenn ein Diphtheriefall unter mehreren Kindern ausgebrochen oder wenn eine genügend strenge Überwachung nicht möglich ist.“ Den Wert der Schutzimpfungen konnte Netter (404) dann im folgenden Jahr an zwei vergleichenden Versuchsreihen von geimpften und nicht geimpften Kindern zeigen. Bei 502 Kindern, die 289 Familien, in denen ein Diphtheriefall vorgekommen war, angehörten, war eine Schutzimpfung (500 I.-E.) vorgenommen worden. Es erkrankten 13 Kinder, davon 7 in den ersten 24 St., 6 nach einem Monat, vom 2.—29. Tage kam keine Infektion vor. Von 491 Kindern dagegen, bei denen die gleichen Verhältnisse vorlagen und die nicht geimpft wurden, erkrankten 87.

Eine ähnliche vergleichende Beobachtung, wie Netter teilt Martin (400) mit. Er hat bei einer Diphtherieepidemie unter 56 prophylaktisch Geimpften 1, unter 47 nicht Geimpften 8 Diphtheriefälle beobachtet.

Guinon (397) berichtet, dass er eine sehr schwer einsetzende Diphtherieepidemie in einer Heilanstalt für Idioten durch prophylaktische Impfungen rasch unterdrücken konnte.

Ebenso günstig sprechen sich Lop (399) und Sevestre (409) aus. Sevestre betont freilich, dass man neben der Schutzimpfung sonstige prophylaktische Massregeln, wie Isolierung, Desinfektion, etc. nicht versäumen solle, auf demselben Standpunkt steht Aust (390) und empfiehlt ausserdem in seuchefreier Zeit Reinhaltung des Grund und Bodens und Einführung von Leichenhallen mit Benützungszwang.

Nach Netters Vorgang fordert Neumann (405) dazu auf, die Präventivimpfungen bei Diphtherie in konsequenter Weise durchzuführen. Tatsächlich sind in Deutschland dort, wo man die Impfungen systematisch angewandt hat, die Erfolge ebenso günstig, wie in Frankreich.

Zuppinger (414) berichtet, dass unter 1000 Fällen, Geschwistern diphtheriekranker Kinder, die mit 300—500 I.-E. prophylaktisch immunisiert worden waren, nur 18 ganz leicht verlaufende Diphtheriefälle

vorkamen. Geradezu glänzend sind die Erfolge in der Heidelberger Kinderklinik, wo seit der Einführung des Serums die Umgebung diphtheriekranker Kinder in konsequenter Weise immunisiert wurde und wo seitdem wie Ibrahim (398) berichtet, keine Hausepidemie an Diphtherie mehr vorgekommen ist. Auch in der Basler Kinderklinik wo das gleiche Vorgehen üblich ist, ist nach den Mitteilungen von Wieland (413) seit 1895 kein Diphtherietodesfall infolge Hausinfektion mehr eingetreten, während in der Vorserumperiode die Mortalität an Hausinfektionen fast ebenso hoch war, wie die der von aussen hereingekommenen Fälle.

Wie die vorgenannten Autoren empfehlen auch Aaser (388), Wesener (412) und Scheiber (408) die prophylaktischen Impfungen aufs wärmste.

Auch aus England kommen sehr günstige Berichte. Rudolf (407), der jeder Person, die der Diphtherieinfektion ausgesetzt ist, 300—500 I.-E. gibt, hat seitdem keinen Diphtheriefall mehr im Krankenhaus entstehen sehen.

Bei einer Diphtherieepidemie in Cambridge (394), die in vier Schulen ausbrach, wurden die Kinder prophylaktisch immunisiert; es erkrankte von ihnen nur eins und dieses nur leicht, dagegen bekam eine Anzahl älterer, nicht geimpfter Familienmitglieder in den Häusern, in denen diphtheriekranke Kinder lagen, eine Diphtherie.

Den hohen Wert prophylaktischer Impfungen betonen ferner Porter (406), Allan (389), Blake (392), Berry (391) und Cones (393).

Neben den Präventivimpfungen werden nach wie vor Desinfektionsmassregeln, Isolierung der betreffenden Patienten bis zum Verschwinden der Diphtheriebazillen und bakteriologische Überwachung der Umgebung empfohlen.

Es sprechen sich in diesem Sinne Gabritschewsky (395), Nesbrock (402), Uvstedt (410) und Veeder (411) aus.

Naether (401) empfiehlt ausserdem, um die Diphtheriebazillen aus den Krypten der Diphtherierekonvaleszenten zu entfernen, die Patienten mit einer 1%igen Lösung von Ammon. carbon., das den Schleim lösen soll und im unmittelbaren Anschluss daran mit einer 10%igen Lösung von H_2O_2 je ½ Min. lang gurgeln zu lassen.

Dagegen ist Geirsvold (396) der Ansicht, dass präventive Seruminjektionen genügen, um eine Diphtherieepidemie zum Erlöschen zu bringen und dass sonstige prophylaktische Massnahmen überflüssig sind.

3. Über pathogene Hefen und Schimmelpilze.

Von

O. Busse, Posen.

Literatur.

1. Abba e Bertarelli, Sul cosi detto „Saccharomyces aureus lyssae“. Giorn. della r. accad. di med. di Torino 1903. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 35. S. 644.
2. Alessandri, Rob., Bakteriologische Untersuchungen bösartiger Geschwülste. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 33. S. 682.
3. Anthony und Herzog, Ein Fall von blastomyzetischer Dermatitis auf der Basis syphilitischer Geschwüre. Journ. of cut. and ur.-gen. dis. 1900. Bd. 18.
4. Bandler, S., On the origin of cancer: what remains to be demonstrated. New York med. 1901.
5. Bellei, G., e Gherardini, P., Contributo allo studio della morfologia e deli potere patogeno dei blastomiceti. Bollet. d. scienze mediche. Bologna 1902.
6. Bergholm, Über Mikroorganismen des Vaginalsekretes Schwangerer. Archiv f. Gyn. Bd. 66.
7. Bethe, Über pathogene Hefen. Inaug.-Diss. Greifswald. 1900.
8. Blanchard, Schwartz et Binot, Sur une blastomycose intrapéritonéale. Arch. de parasit. T. VII. 1903. pag. 489—507.
9. Brandweiner, Zur Frage der Blastomykose der Haut und über ihre Beziehungen zur Folliculitis exulcerans serpiginosa nasi (Kaposi). Archiv f. Dermat. u. Syphil. Bd. 70. 1904.
10. Buschke, Blastomykose, die deutsche Klinik am Eingang des 20. Jahrhunderts.
11. Derselbe, Die Blastomykose. Stuttgart 1902. Biblioth. medica.
12. Derselbe, Die Blastomykose. (Referat.) Archiv f. Dermat. u. Syph. Bd. 68 u. 69.
13. Busse, Die Sprosspilze. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Herausg. von Kolle und Wassermann, Jena. 1904. Bd. 1.
14. Cohn, Erich, Weitere Untersuchungen über die Kleinsche tierpathogene Hefe. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 33. S. 688.
15. Derselbe, Ein Beitrag zum Vergleich der Kleinschen Hefe mit anderen pathogenen Sprosspilzen. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 36. S. 369.
16. Derselbe, Endgültige Entgegnung an Dr. Wilh. Jensen auf seine Frage: „Ist die Kleinsche Hefe eine besondere Art?“
17. Delbanco, Pathogene Hefe in Kultur und in Schnitten. Münchn. med. Wochenschrift. 1904. S. 179.

18. Dübendorfer, Emma, Ein Fall von Onychomykosis blastomycotica. Dermatol. Zentralbl. 1904.
19. Dwyer, Bericht über einen Fall von Blastomykose der Haut. Transact. of the Am. Derm. Assoc. 1902.
20. Dyer, Blastomycetic Dermatitis and its Relation to Yaws. A case in Point. Journ. of cut. and gen. ur. dis. 1901.
21. Oppenheim, Buschke, Neuberger, Samberger, Dubreuilh, Über Blastomykosen der Haut. V. intern. Dermatologenkongress. Berlin 1904. Monatsheft f. prakt. Dermatol. Bd. 39. S. 525.
22. Fabry, J., und Trautmann, H., Beiträge zur Pagetschen Erkrankung. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 69. S. 37. 1904.
23. Fischkin, Blastomykosis. Journ. of cut. and gen. ur. dis. 1903.
24. Franck, Untersuchungen über pathogene Hefen. Inaug.-Diss. Greifswald 1902.
25. Galli Vallerio, Notes de parasitologie et de technique parasitologique. Zentralblatt f. Bakt. Bd. 39. S. 235.
26. Gaston, Blastomyces et blastomycoses. Annal. de Derm. et de Syph. 1903. pag. 148.
27. Gilchrist, T. C., Einige weitere Fälle von blastomyzetischer Dermatitis. The journ. of cut. dis. incl. Syph.
28. Derselbe, Blastomycetic Dermatitis in a negro. The Brit. med. Journ. 1902.
29. Gilchrist, T. C., and W. R. Stokes, The presence of peculiar calcified bodies in lupus-like tissue. Journ. of cut. and gen. ur. dis. 1903.
30. v. Hansemann, Über eine bisher nicht beobachtete Gehirnerkrankung durch Hefen. Verhandl. d. Deutsch. pathol. Gesellsch. 1905. IX. Jahrg. S. 21.
31. Hectoen, A case of blastomycetic dermatitis of the leg. Journ. of the Amer. Med. Assoc. 1899. Vol. 33.
32. Henke, Verhandl. d. Deutsch. pathol. Gesellsch. VII. Jahrg. 1904.
33. Henke-Miodowski, Über die fragliche Fähigkeit gewisser Hefestämme Neubildungen im Tierkörper hervorzurufen. 1905. Virchows Archiv. Bd. 181.
34. Hirschbruch, Die Fortpflanzung der Hefen. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. II. Abteil. Bd. 9. S. 465 u. 737.
35. Hyde-Hectoen-Bevan, A contribution to the study of blastomycetic dermatitis. The Brit. Journ. of Derm. 1899.
36. Hyde und Rickets, A report of two cases of Blastomycosis of Skin in men, with a Survey of the Literature of human Blastomycosis. Journ. of cut. and gen.-ur. dis. 1901.
37. Jensen, Wilh. P. H., Undersøgelser over pathogen gaer. Det nordiske forlag. Kopenhagen 1903.
38. Derselbe, Über die Entwickelung der durch subkutane Einimpfung von Saccharomyces neoformans (Sanfelice) hervorgerufenen Knötchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 45. 1903. S. 298.
39. Derselbe, Ist die Kleinsche Hefe eine besondere Art. Antwort an Dr. Erich Cohn.
40. Klebs, Edwin, Parasitäre Begleiter der Tuberkulose. Die kausale Therapie. Jahrg. 1. 1903. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 35. S. 544.
41. Krause, Hautblastomykose. Münchn. med. Wochenschr. 1904. S. 139.
41a. Derselbe, Über die sogenannte Hautblastomykose. Monatsschr. f. prakt. Derm. 1905.
42. Leopold, Untersuchungen zur Ätiologie des Karzinoms und über die pathogenen Blastomyzeten. Arch. f. Gyn. Bd. 61. Heft 1. 1900.
43. Löwenbach, G., und Oppenheim, R., Beitrag zur Kenntnis der Hautblastomykose. Archiv f. Dermat. u. Syph. Bd. 69. 1904. S. 121.
44. Lubarsch, O., Pathologische Anatomie und Krebsforschung. Ein Wort zur Verständigung. Wiesbaden, J. F. Bergmann. 1902.

44a. Lundsgaard, Ein Fall von Hypopyonkeratitis mit Reinkultur von Hefe. Hospitalstidende. 1899. Bd. 7.
45. Méneau, Sur la Blastomycose cutanée. Annal. de Derm. et de Syph. 1902. (Referat).
46. Monsarrat, Keith, W., On a characteristic organism associated with cancer of the breast. Thompson Yates and Johnston laboratories report. Vol. V. 1. 1903.
47. Montgomery-Rickets, Three cases of Blastomycetic Infection of the Skin. One case Limited to a „Tumor" of the Lip. Journ. of cut. and gen. ur. dis. 1901.
48. Derselbe, A brief summary of the clinical, pathologic and bacteriologic features of cutaneous Blastomycosis. (Blastomycetic Dermatitis of Gilchrist.) The Journ. of Amer. med. Association 1902.
49. Derselbe, A prelimary report of two cases of cutaneous Blastomycosis. (Blastomycetic Dermatitis of Gilchrist.) Journ. of cut. and gen. ur. dis. 1902.
50. Montgomery, F. H., A case of cutaneous blastomycosis, followed by laryngeal and systematic tuberculosis. Death, autopsy. Journ. of cut. and gen. ur. dis. 1903.
51. Nesczadimenko, Zur Pathogenese der Blastomyzeten. Zentralbl. f. Bakt. 1899. Bd. 25.
52. Noesske, Zur Frage der Krebsparasiten. Archiv f. klin. Chir. Bd. 67.
52a. Derselbe, Untersuchungen über die als Zellparasiten gedeuteten Zelleinschlüsse im Karzinom. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 64. S. 352.
53. Ormsby, O. S., and H. M. Miller, Report of a case of systematic blastomycosis with multiple cutaneous and subcutaneous lesions. Journ. of cut. and gen. ur. dis. 1903.
54. Derselbe, Blastomycosis of face and leg, showing result of treatment. Journ. of cut. and gen. ur. dis. 1903.
55. Otis und Evans, The morphology and biology of the parasite from a case of systemic blastomycosis. Journ. of the Amer. med. assoc. 31. Okt. 1903.
56. Petersen und Exner, Über Hefe und Geschwulstbildung. Beiträge zur klin. Chir. 1899. Bd. 25.
57. Plimmer, J., A preliminary note upon certain organisms isolated from cancer and their pathogenic effects upon animals. The Lancet. 1899.
58. Pusey, Blastomycosis. Journ. of cut. and gen. ur. dis.
59. Derselbe, Blastomycosis of face. Journ. of cut. and. gen. ur. dis 1903.
60. Reitmann, Karl, Zur Kenntnis der Saccharomycosis hominis. Zentralbl. für Bakt. Bd. 39. S. 225.
61. Rettger, Leo, A contribution to the study of a pathogenic yeasts. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 36. S. 519.
62. Ricketts, H. T., Oidiomycosis (Blastomycosis) of the skin and its fungi. Journ. of med. Research. 1902.
63. Sanfelice, Francesco, Die Antikörper des Blutserums mit Blastomyzeten behandelter Tiere. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 32. S. 361.
64. Derselbe, Die Morphologie der Blastomyzeten im Organismus in bezug auf die Antikörper des Blutserums. Ebenda. S. 892.
65. Derselbe, Neue Untersuchungen über die Ätiologie der malignen Geschwülste. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 36. S. 528.
66. Derselbe, Zelleinschlüsse, Zellentartungen und endozelluläre Parasiten bei bösartigen Geschwülsten. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 1902. Bd. 31.
67. Sequeira, A case of blastomycosis. The Brit. Journ. of Derm. 1903.
68. Shepherd, F. J., Two cases of blastomycetic dermatitis, one of which was cured by Jodid of Potassium. Journ. of cut. and gen. ur. dis. 1902.
69. Stelwagon, Report of a case of blastomycetic dermatitis. Amer. Journ. of med. sciences. Februar 1901.
70. Sternberg, Carl, Experimentelle Untersuchungen über pathogene Blastomyzeten Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch. IV. Tagung. 1901. S. 161.

71. Sternberg, Carl, Experimentelle Untersuchungen über pathogene Hefen. 1902. Zieglers Beitr. Bd. 32. S. 1.
72. Derselbe, Über den dermaligen Stand der Frage nach der Ätiologie der Karzinome. Allgem. Wien. med. Zeitung. 1903. Nr. 17—20.
73. Stöwer, Über die Wirkung pathogener Hefen am Kaninchenauge. v. Gräfes Archiv für Ophthalm. Bd. 48.
74. Vedeler, R., Kraeftparasit. Norsk Magazin for Laegevidenskaben. 1900. Zentralblatt f. Bakt. Bd. 31. S. 114.
75. Derselbe, Blastomyzeten im Urin. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 38. S. 54.
76. Vuillemin, Paul, Les blastomycètes pathogènes. Revue générale des sciences pures et appliquées. 1901.
77. Weis, Four pathogenic torulae (Blastomycetes). The journ. of med. research. Vol. III. 1902.
78. Wels, Preliminary report of a case of blastomycetic dermatitis. New York Med. Journ. 1898.
79. Wilder, William H., Blastomykosis des Augenlides. Amer. Med. Assoc. Journ. 1904.
80. Wlaeff und Weinberg, Examen histologique des tumeurs provoqués chez les animaux par les levures virulentes. Bull. de la soc. anatom. de Paris. 1899.

Allgemeine Saccharomykosen.

Die grosse Zahl der in dem vorstehenden Literaturverzeichnisse aufgeführten Arbeiten zeigt, dass das grosse Interesse, das seit dem Jahre 1894 den pathogenen Sprosspilzen entgegengebracht ist, noch heute unvermindert fortbesteht. Wenn sich auch längst nicht alle Erwartungen erfüllt haben, die an die Auffindung der ersten pathogenen Blastomyzeten und die Bekanntgabe der besonderen morphologischen Eigenart dieser Pilze im menschlichen und tierischen Organismus geknüpft worden sind, wenn insonderheit die Bedeutung derselben für die Ätiologie der bösartigen Geschwülste auf die Dauer die Stelle nicht hat behaupten können, die ihnen einige Autoren, insonderheit temperamentvolle Italiener von Anbeginn an zugeschrieben haben, so steht doch heute noch ebenso wie vor sechs Jahren die Tatsache, dass unter der grossen Zahl der heute bekannten Hefen krankmachende, ja todbringende Arten enthalten sind, über jeden Zweifel erhaben, fest.

Aus dem Ergebnis der Untersuchungen, die sich nun über einen Zeitraum von zwölf Jahren erstrecken, kann man entnehmen, dass die durch Hefen hervorgerufenen schweren Allgemeininfektionen des tierischen und menschlichen Körpers doch zu den Seltenheiten gehören. Trotz der grossen Aufmerksamkeit, die von allen Seiten und in allen Ländern dem Vorkommen von Hefen bei zweifelhaften Erkrankungen gewidmet ist, ist jedoch nur eine relativ geringe Anzahl solcher Organveränderungen auf Blastomyzeten zurückgeführt worden. Dagegen haben dieselben scheinbar eine immer sich steigernde Wichtigkeit als Erreger von

Hautkrankheiten gewonnen. Gehen doch schon einige Autoren, gerade in neuester Zeit z. B. Krause (42), so weit, mit dem Worte Blastomykose ohne weiteres den Begriff einer eigenartigen, chronischen Hauterkrankung zu verbinden und Buschke vertrat eine Zeitlang den Standpunkt, von dem er neuestens allerdings doch wieder mehr zurückgekommen ist, dass auch für diejenigen Krankheitsfälle, bei denen sich die krankhaften Veränderungen und ihre Erreger in den inneren Organen fänden, die Dermatomykose als das Primäre und die Haut als die Eingangspforte angesehen werden müssen.

Nach diesen Ausführungen ergibt sich als natürliche Reihenfolge und Einteilung, dass wir die Allgemeininfektionen gesondert von den Hautblastomykosen besprechen, die eine in sich abgeschlossene wichtige Gruppe bilden.

Die zusammenfassenden Darstellungen und Übersichten über die Lehre von der Blastomykose, wie z. B. diejenige des Verfassers für das Handbuch der pathogenen Mikroorganismen oder die verschiedentlichen erschöpfenden Darstellungen von Buschke (10—12) beginnen gemeiniglich mit einer Erörterung der Frage, welche Stellung die Sprosspilze in der Systematik der Pflanzen einnehmen. Der Standpunkt hat sich im ganzen innerhalb des letzten Jahrzehnts wenig oder gar nicht verschoben. Noch heute ist es ungeklärt, ob die Sprosspilze, übrigens ähnlich wie die Oidien als eine besondere Pilzgruppe beibehalten werden sollen, oder ob sie nur als eine besondere Wachstumsform von höher organisierten Pilzen in specie den Hyphomyzeten anzusehen sind. Die letztere Auffassung ist schon vor mehr als 30 Jahren von Brefeld vertreten worden, während der beste Kenner auf dem Gebiete der Hefen, Hansen, nach wie vor den Standpunkt einnimmt, dass die Sprosspilze, da bisher die Brefeldsche Hypothese nicht zu erweisen gewesen ist, als eine besondere Gruppe bestehen bleiben, ein Standpunkt, der sich zweifellos auch mit dem praktischen Bedürfnisse deckt. Ich möchte mich nicht gar zu sehr in die Einzelheiten der Naturgeschichte der Hefen verlieren, jeder, der sich hierfür interessiert, findet eine vorzügliche Darstellung in Lindners „Mikroskopische Betriebskontrolle in den Gärungsgewerben“, ein Buch, das jedem, der sich mit dem Studium der Hefen beschäftigt, nur auf das angelegentlichste empfohlen werden kann. Eine Vertiefung in dasselbe wird vielfache Hilfe und praktische Fingerzeige geben und wird insonderheit auch davor bewahren, Dinge „zu entdecken“, die schon seit langem bekannt sind, sowie Artunterscheidungen von Hefen vorzunehmen auf Grund von Unterscheidungsmerkmalen, sei es der Morphologie, sei es des Aussehens der Kulturen etc., über deren Naivität jeder Eingeweihte nur lächeln kann. Hierhin rechne ich auch Untersuchungen über Aussehen und Gestalt der Hefezelle und ihrer einzelnen

Teile, wie solche z. B. von Hirschbruch (34) mit völlig unzulänglichen Methoden über das Verhalten der Hefenkerne angestellt worden sind.

Die Zahl der bekannten Hefearten ist so gross, die Mittel und Technik sie zu unterscheiden sind so mannigfaltig und so eigenartig, dass jeder Fernstehende bei der Beschäftigung mit diesem Gegenstand auf das äusserste überrascht wird.

Den von mir im V. Jahrgang dieser „Ergebnisse" besprochenen Fällen von Saccharomykose (Busse, Buschke, Curtis, Corselli und Frisco, Gilchrist, Fermi und Bruch, Maffucci und Sirleo) sind in der inzwischen verflossenen Zeit eine Anzahl Beobachtungen angereiht worden, bei denen Erkrankungen innerer Organe mit mehr oder minder grosser Sicherheit auf Hefen als Erreger zurückgeführt worden sind.

So berichten Otis und Evans (55) über einen von Ormsby und Miller (53) beobachteten Krankheitsfall eines 56jährigen Mannes, der mit Lungenerscheinungen (Husten und Hämoptoe) erkrankte und nach 9monatlicher Krankheitsdauer, während welcher multiple Knoten in der Haut aufgetreten, exulzeriert oder ausgeheilt waren, andauernd hoch fiebernd starb. Bei der Sektion fanden sich Infiltrationsherde in Lungen, Leber, Nieren, Pankreas, Mesenterialdrüsen und Milz. Aus allen Herden und den Knötchen in der Haut liessen sich die zahlreich vorhandenen grossen runden Parasiten züchten. Sie wachsen auf allen Nährböden, sind für Meerschweinchen und Kaninchen pathogen und haben eine Grösse, die zwischen 5—15 μ schwankt. Der Umstand, dass sie leicht und schnell im hängenden Tropfen Myzelien bilden, lässt ihre Hefenatur einigermassen zweifelhaft erscheinen. Die weiterhin angegebenen Merkmale der Sporenbildung, sowie das Verhalten der Kulturen gegen elektrische Bestrahlungen genügen nicht um sicher festzustellen, dass der Parasit von den bisher bekannten verschieden ist.

Dagegen scheint Blanchard, Schwartz und Binot (8) eine noch nicht beschriebene Pilzart vorgelegen zu haben. Sie beschreiben eine voluminöse Masse, die sie aus dem Bauchfell eines Kranken gewonnen haben, und die keine Neubildung im strengen wissenschaftlichen Sinne darstellt. Sie besteht aus einer eiweissähnlichen Masse als Grundsubstanz, in der massenhafte Hefen, lange, dünne Fäden unbekannter Herkunft und Fettröpfchen und Fettkristalle enthalten sind. Die Parasiten sind leicht und schnell auf den verschiedensten Nährböden gewachsen, sie sind für verschiedene Tierarten pathogen. Sie wachsen dann aber nicht, indem sie wie die bekannten Arten, Pseudotumoren bilden, sondern liegen einzeln über die Organe verstreut, besonders reichlich in der Milz, ohne dass jedoch eine reak-

tive Entzündung in ihrer Umgebung wahrzunehmen ist. Die Tiere sterben schliesslich infolge einer fortschreitenden Abmagerung und Kachexie.

Bei diesen Fällen rufen die Hefen beim Mensch oder Tiere vereinzelte oder multiple, eigenartige Blastomykoseherde hervor, deren Charakteristikum in einer massenhaften Anhäufung der Pilze im Gewebe besteht, das sich gegenüber den Eindringlingen auffallend passiv verhält und dagegen entweder gar nicht oder nur durch sehr geringe Entzündung reagiert. Es sind aber schon früher auch solche Hefen bekannt geworden, die die Veranlassung zu heftigeren Gewebsentzündungen werden können. So zieht ja die Einbringung des Sach. neoformans Sanfelice bekanntlich eine chronische, mit erheblicher Gewebswucherung einhergehende Entzündung nach sich, und L. Rabinowitsch hat nach Verimpfung von Blastomyzeten gar Eiterungen auftreten sehen. Hiermit würde es also durchaus im Einklange stehen, wenn neuerdings mehrfach Eiterungen auf Hefen als Ursache zurückgeführt worden sind. So berichtet Lundsgaard (44a), dass er aus dem Eiter einer Hypopyonkeratitis eines 34 jährigen Mannes wiederholt Hefen in Reinkultur habe züchten können, die bei Meerschweinchen eiterige Entzündung nicht nur an der Impfstelle, sondern auch in den zugehörigen Lymphdrüsen hervorgerufen hätten. Einbringung der Pilze in die Kornea hatte eine graue Verfärbung derselben bei Meerschweinschen, Kaninchen und Katzen zur Folge.

Auch Rettger (61) hat eine ähnliche Hefe untersucht und beschrieben; sie ist von Hessler gewonnen worden aus einem entzündlichen Knötchen am Halse eines Mannes, das nach Rasieren entstanden ist; dieser Pilz ist äusserst pathogen für Kaninchen, Mäuse, Meerschweinchen und Tauben. Die Tiere starben meist wenige Tage nach der Impfung zum Teil unter der Bildung von Abszessen. Ob es sich bei dem Blastomyces Hessleri wirklich um einen Sprosspilz handelt, erscheint angesichts des Umstandes, dass er leicht Myzelien bildet, zweifelhaft.

Des weiteren liegen nun einige Arbeiten vor, worin über das Vorkommen von Hefen in verschiedentlichen Exkreten berichtet wird. So gelang es Bellei und Gherardini (5) leicht aus dem Auswurfe eines an einer Kehlkopfentzündung leidenden Mannes einen Blastomyzeten zu züchten, der auf den gewöhnlichen Nährböden wuchs und sich allen Versuchstieren gegenüber als pathogen erwies, indem er bei intravenösen Injektionen Septikämie, bei Einbringung in die Bauchhöhle Marasmus im Gefolge hatte. Trotz dieser pathogenen Eigenschaften des gezüchteten Parasiten trage ich doch Bedenken, das Kehlkopfleiden, über dessen anatomische Einzelheiten wir nichts näheres erfahren, ohne weiteres als

eine Folge des Blastomyzeten anzusehen. Wie oft findet sich nicht zum Beispiel (um nur eins herauszugreifen) Soor bei Phthisikern! Es ist sehr wohl möglich, dass auch hier das Hauptleiden eine Tuberkulose ist und mit dem isolierten Parasiten gar nichts zu tun hat.

Aus den Untersuchungen von Bergholm (6) über die Mikroorganismen im Vaginalsekret Schwangerer interessiert uns hier die Tatsache, dass bei 16 von 40 untersuchten Personen auch Hefen in dem Sekrete gefunden worden sind; es bleibt dahingestellt, ob diesen eine pathogene Wirkung zukommt, ähnlich wie sie Colpe und später Buschke den Blastomyzeten zusprachen, die sie aus dem Sekrete bei Zervikalkatarrhen züchten konnten.

Zum Schlusse dieses Abschnittes möchte ich noch ganz kurz auf die Untersuchungen von Levy und die von Abba und Bertarelli (1) hinweisen. Die Annahme Levys, dass eine gelbe Hefe, gezüchtet aus dem Zentralnervensystem tollwutkranker Tiere, auch die Ursache der Tollwut sei, ist in sehr einfacher Weise von Abba und Bertarelli dadurch widerlegt worden, dass sie zeigen, dass man auch andere Organismen aus dem Gehirn solcher Tiere gewinnen könne, und dass es gelänge, durch subdurale Injektionen der letzteren, Lyssa ähnliche Krankheitserscheinungen hervorzurufen; das letztere kann auch mit dem gewöhnlichen Eitererreger, dem Staph. pyog. aur., ja sogar mit beliebigen, aus der Luft gezüchteten Bakterien erreicht werden. Somit ist die Behauptung Levys, dass der Saccharomyces aureus lyssae der Erreger dieser Krankheit sei, wohl zurückgewiesen.

Auch von Hansemann (30) berichtet über das Vorkommen von Hefen im Gehirn und den Häuten von Gehirn und Rückenmark. Es ist hierbei nur zu bedauern, dass es trotz der längerdauernden Beobachtung und der sich wiederholt bietenden Gelegenheit nicht gelungen ist, den parasitären Charakter der fraglichen Gebilde durch Kultur über allen Zweifel erhaben festzustellen. Es handelt sich bei dem höchst bemerkenswerten Krankheitsfall um einen 18 jährigen Mann, bei dem im Verlaufe einer Lungenschwindsucht die Erscheinungen einer Meningitis auftraten. In der Lumbalflüssigkeit setzte sich eine Schicht ab, die aus verhältnismässig wenig Zellen und reichlichen, einfach oder doppelt kontourierten Kügelchen bestand, die an Myelintropfen erinnerten, die aber von Hansemann für Hefen hielt. Bei der Sektion fand sich reichliche Flüssigkeit zwischen Dura und Pia mater, das Gehirn selbst war von zahllosen linsengrossen Zysten durchsetzt, deren kolloider Inhalt fast ausschliesslich aus gleichen Körperchen bestand, wie die in der Punktionsflüssigkeit enthaltenen. Das Gehirngewebe verhielt sich den Körperchen gegenüber fast reaktionslos. Sie färbten sich wie Hefen, fanden sich

auch teilweise innerhalb der Zellen. Kulturversuche blieben regelmässig negativ.

Wenn man erwägt, wie leicht sich sonst die Hefen, auch alle bisher bekannt gewordenen pathogenen Arten züchten lassen, so kann man sich trotz des gewichtigen Namens des Autors doch eines leisen Zweifels nicht erwehren, ob die fraglichen Gebilde wirklich Blastomyzeten gewesen sind.

Ganz unsicher wird dies aber in einem von Reitmann (60) mitgeteilten Falle, der bei einem 38jährigen Bäcker, der an Pneumonie mit Glomerulo-Nephritis starb, in Niere und Lunge in Gruppen zusammenliegende kugelige Gebilde fand, die er auf Grund von Färbungen als Hefen gedeutet hat.

Oidiomykose (sogenannte Blastomykose) der Haut.

Wenn nun hiernach die Ausbeute an Fällen von allgemeiner Saccharomykose nur gering ist, so geht hieraus hervor, dass diese Erkrankung im ganzen doch nur selten vorkommt. Häufiger dagegen tritt eine spezifische, als Blastomykose bezeichnete Erkrankung der Haut auf. Die ersten Fälle dieser Art sind von Gilchrist beobachtet und beschrieben und schon im fünften Jahrgange besprochen worden. Durch sehr zahlreiche, in dermatologischen Zeitschriften oder Versammlungen berichtete Einzelbeobachtungen hat sich herausgestellt, dass das von Gilchrist geschilderte Krankheitsbild sowohl in klinischer als auch in anatomisch-histologischer Beziehung geradezu einen Typus darstellt. Es handelt sich hierbei um eine chronische Hauterkrankung, die zunächst lokal auftritt und in die Umgebung fortschreitet, dann aber auch durch Selbstüberimpfung auf die verschiedensten Hautbezirke des Körpers übertragen werden kann, um endlich, eventuell nach jahrelangem Verlaufe, unter Bildung von Herden in innern Organen oder unter der Ausbildung einer zunehmenden Schwäche und Kachexie zum Tode zu führen oder aber auch auszuheilen. Es ist ein entschiedenes Verdienst Buschkes, die Kenntnis dieser neuen und eigenartigen Erkrankung in Deutschland weiteren Kreisen von Ärzten, insonderheit Dermatologen vermittelt zu haben. Die Schilderung dieser Hautaffektionen vom klinischen, histologischen und experimentellen Gesichtspunkten aus bildet den Hauptinhalt der verschiedenen Monographien, Vorträge und Sammelreferate von Buschke über Blastomykose. Wer sich über Einzelheiten nach dieser Richtung hin orientieren will, wird gut tun, eine der Buschkeschen Bearbeitungen zur Hand zu nehmen.

Die Krankheit scheint in Deutschland, überhaupt in Europa sehr selten, dagegen häufiger in Nordamerika vorzukommen, hier sind die

ersten Patienten beobachtet, und hier sind neuere weitere Fälle gefunden, an denen die verschiedenen Stadien der Krankheit studiert werden konnten. Danach scheint der Prozess in der Haut in verschiedener Weise als Papel, Pustel, Bläschen oder Knötchen zu beginnen, von dem aus die Entzündung sich auf den Lymphspalten in der benachbarten Kutis verbreitet und grössere zusammenhängende Infiltrationen bildet, während das Zentrum gewöhnlich durch eitrige Einschmelzuug geschwürig zerfällt. Bei der Infiltration der Kutis bilden sich entsprechend dem langsamen Verlaufe Anhäufungen von kleinen Rundzellen, Epitheloidzellen und vielfach Riesenzellen, (jedoch keine Knötchen). Zu gleicher Zeit finden auch lebhafte Wucherungen in den tieferen Schichten des Epithels statt, und es kommt unter Grössenzunahme der Papillen zur Ausgestaltung einer höckerigen papillären Oberfläche. Die Infiltration geht gewöhnlich mit reichlicher Gefässbildung, auch Blutungen einher und sieht daher bläulichrot oder rotbraun aus. Es bilden sich neue Einschmelzungen und Verflüssigungen in der Kutis, und auch im verdickten Epithel kommt es zur Bildung von Exsudationen und Eiterbläschen. Die erkrankten Stellen bekommen auf diese Weise eine nicht unbedeutende Ähnlichkeit mit gewissen Formen von Lupus (Lupus verrucosus oder Tuberculosis cutis verrucosa) oder Framboesia oder aber auch Kankroiden (Blumenkohlgewächsen) der Haut, wie ja denn auch der erste Fall schon als „Pseudolupus vulgaris von Gilchrist bezeichnet worden ist.

Aus dem Grunde wie aus den Rändern der Ulzerationen entleert sich spontan oder auf Druck eine eiterähnliche oder mehr wässerige, zähflüssige Masse. Oft kommt es zur Ausheilung oder teilweiser Vernarbung, während der Prozess an anderen Stellen fortschreitet. Die Unterscheidung zwischen Lupus und Blastomykose kann oft nur durch die histologische oder bakteriologische Untersuchung herbeigeführt werden. Im mikroskopischen Bilde fehlen eben die für die tuberkulösen Prozesse charakteristischen Knötchen vollkommen, dafür finden sich die kleinen Abszedierungen.

In der Infiltrationszone liegen nun die Parasiten in sehr wechselnder Menge, teils intrazellulär, teils ausserhalb der Zellen und lassen sich durch spezifische Färbungen oder auch nach Gram darstellen. Oft findet man Sprossformen. Jedoch sollen die Pilze innerhalb des Epithels fehlen, oder nur in Einschmelzungsherden, den kleinen Abszessen oder Bläschen gelegen sein.

Das ganze Leiden zeigt, wie schon hervorgehoben, einen exquisit chronischen Charakter, in einer ganzen Zahl von Fällen hat es sich über mehrere Jahre hingezogen, in einem von Hyde-Hektoen-Bevan (35) beobachteten Falle hat es 5 Jahre, in demjenigen von

Wels (78) 11 Jahre, ja in dem von Anthony und Herzog (3) sogar 20 Jahre bestanden.

Über die Entstehung der Erkrankung, über die Art, wie die Infektion zustande kommt, wissen wir noch nichts genaueres; ob die Erreger ähnlich wie die Aktinomyzespilze am Getreide haften, ist noch nicht erwiesen, aber so viel scheint festzustehen, dass die Entzündungen öfter im Anschluss an Verletzungen auftreten.

Bezüglich der Therapie wäre zu bemerken, dass es gelingt, durch Exzision des primären Herdes Heilung herbeizuführen und auch sonst durch lokale Behandlung den Prozess bei weiterer Ausdehnung günstig zu beeinflussen. Ausserdem wird aber von den verschiedensten Seiten berichtet, dass durch Röntgenbestrahlung, und dass insonderheit durch Verabreichung grösserer Jodkalimengen die Krankheit zur Heilung gebracht werden könne. Der erste Versuch der Jodkalibehandlung ist mit gutem Erfolge zuerst in dem von Hyde-Hektoen-Bevan (35) beschriebenen Falle gemacht worden. Neuerdings sehen einzelne Autoren, wie z. B. Löwenbach und Oppenheim (43), Shepheard (68) u. a. diese Reaktion auf Jodkali geradezu mit als Beweis für die blastomykotische Natur des Leidens an, auch dann, oder gerade dann, wenn etwa Kulturversuche negativ ausgefallen sind. Dies scheint denn aber doch entschieden zu weit gegangen.

Die Zahl der bisher beobachteten Fälle lässt sich aus dem Grunde etwas schwierig feststellen, weil, wie aus dem Literatur-Verzeichnis zu ersehen ist, eine ganze Reihe von Autoren zu mehreren Malen über ihre Fälle und zwar bei neuen Fällen unter nochmaliger Beschreibung der älteren berichtet haben. Löwenbach und Oppenheim haben im Jahre 1904 im ganzen 50 Fälle aus der Literatur zusammengestellt. Unter diesen figurieren aber auch die Allgemeinerkrankungen und eine grosse Anzahl von solchen, bei denen weder Kulturen noch Tierexperimente vorliegen und solche, welche von den Verfassern selbst als Coccidiosen oder Psorospermosen beschrieben, von den Kritikern aber umgedeutet worden sind. Krause bringt im Jahre 1905 nur 43 zusammen; nach meiner Berechnung sind in dem obigen Literaturverzeichnis 46 Fälle der Gilchristschen Erkrankung enthalten; kurz man sieht, dass sich eine sichere Zahl kaum nennen lässt.

Es muss nun hierbei mit ganz besonderem Nachdruck hervorgehoben werden, dass die aus den „Hautblastomykosen" gewonnenen Kulturen in den allermeisten Fällen gar keine eigentlichen Hefen darstellen, sondern den Beschreibungen nach den Oidien zugezählt werden müssen. Man sollte deshalb den Namen Blastomykose doch dafür ganz vermeiden und die Erkrankungen als das bezeichnen, was sie in Wahrheit

sind, nämlich Oidiomykosen. Ich kann dem Vorschlag von Buschke (12) ganz und gar nicht zustimmen, wenn er vorschlägt, den Namen Blastomykose als Sammelnamen beizubehalten und in die Unterabteilungen „Saccharomykose“ für die von mir, Curtis und anderen beschriebenen Fälle und „Oidiomykose“ für die Fälle vom Typus der Gilchristschen zu teilen. Der Umstand, dass die den letzten zugrunde liegenden Parasiten im Gewebe keine Myzelien bilden, sondern nur in runden oder ovalen Körpern, eventuell mit Sprossen erscheinen, kann doch an sich keinen Grund dafür abgeben, diese Erkrankungen als „Hefeinfektionen oder Blastomykose“ zu bezeichnen. Es kommt durch diese fehlerhafte Art der Bezeichnung in das noch so junge Wissensgebiet eine vollkommene Verwirrung, die nur dazu angetan ist, den Fernerstehenden, sowie den exakt und kritisch arbeitenden Naturforscher mit Misstrauen gegen dieses ganze Kapitel zu erfüllen. Dies letztere muss um so mehr eintreten, wenn auch zur Feststellung der Diagnose und zur wissenschaftlichen Begründung derselben einfach die Anwesenheit grösserer, mit Gram färbbarer Kugeln in der Infiltrationszone genügt. Der grosse Fortschritt, der durch die ersten Arbeiten über Saccharomykose geschaffen worden ist, besteht zweifellos darin, dass es gelang, aus der grossen Zahl der als Zellparasiten beschriebenen und bekämpften Gebilde eine Gruppe herauszuschälen und durch Kultur und Tierexperiment ihre parasitäre und pathogene Natur über allen Zweifel erhaben hinzustellen. Durch diese Kulturen wurde dann auch die überraschende und völlig neue Tatsache ermittelt, dass diese in so mannigfachen Formen und Grössen auftretenden Parasiten zu der Klasse der Hefen gehören. Nun stellt sich jetzt weiter heraus, dass ganz ähnliche Formen im menschlichen und tierischen Körper auch Parasiten eigen sind, die zu der Klasse der Oidien und der Schimmelpilze gehören. Es ist nicht unmöglich, ja gar nicht einmal unwahrscheinlich, dass noch andere tierische oder pflanzliche Organismen gleiche oder ähnliche morphologische und tinktorielle Eigenschaften als Parasiten zeigen, und deshalb müssen wir heute mehr als je darauf halten, dass nur diejenigen Beobachtungen als vollwertig anerkannt werden, die sich in ihren Schlussfolgerungen auf die Beweiskraft von Kulturen stützen. Nur hiermit haben wir einen sicheren Boden, auf dem das Gebäude weiterer Schlussfolgerungen aufgerichtet werden darf. Wenn wir diesen Boden verlassen, schreiten wir zurück, und wohin dies führt, das zeigt eine Arbeit von Fr. Krause (12). In dieser, der sonst gewisse Verdienste nicht abgesprochen werden sollen, ist ein chronisch verlaufendes Ulcus cruris als „sogenannte Hautblastomykose“ beschrieben worden. Bei diesem Falle, der klinisch und anatomisch den Gilchristschen

ähneln mag, haben Züchtungsversuche stets nur Staphylokokken ergeben, sind aber in bezug auf Hefen trotz Anwendung verschiedenartigster Nährböden absolut negativ ausgefallen, ja es sind auch im histologischen Bilde nicht einmal die charakteristischen und in Frage stehenden Gram positiven Körper, noch überhaupt ähnliche Elemente gefunden worden, mit Ausnahme vielleicht von fädigen Gebilden, die anfangs irrtümlicherweise für Schimmelfäden gehalten, später aber als gequollene elastische Fasern erkannt worden sind. Trotz aller dieser negativen Ergebnisse hält sich Krause aber dennoch für berechtigt, diesen Fall den Gilchristschen Blastomykosen als vollwertig an die Seite zu stellen. Und diese Arbeit wiegt um so schwerer, als sie aus der Unnaschen Klinik hervorgegangen ist und einen in dieser Anstalt beobachteten Kranken zum Ausgangspunkt nimmt. Ich möchte nicht unterlassen, die hier beliebte Deutung mit aller Entschiedenheit abzulehnen und zurückzuweisen.

In dem obigen Literaturverzeichnis sind, wie schon erwähnt, insgesamt 46 verschiedene Krankheitsfälle enthalten. Bei 28 von diesen hat die Kultur positive Ergebnisse gehabt, bei 18 ist sie dagegen negativ verlaufen oder gar nicht angewandt worden. Die Patienten sind sämtlich erwachsene Personen vom 18. Lebensjahre bis zum hohen Greisenalter, meist Weisse, aber auch vereinzelt Neger.

In den Kulturen sind dort, wo sie positiv ausgefallen sind, fast ausschliesslich Pilze gewachsen, die Myzelien bilden und zum grossen Teil auch Lufthyphen treiben und fast sämtlich für Tiere pathogen sind. Ich unterlasse es die Fälle einzeln aufzuführen und zu schildern, sie sind sich ungemein ähnlich. Die Krankheit bevorzugt keine Region der Körperoberfläche in besonderer Weise, sie ist im Gesicht so gut, wie auf der Haut des Rumpfes, wie auch der Extremitäten lokalisiert. In dem von Dübendorfer (18) beschriebenen Falle, war ausschliesslich der Nagel des Mittelfingers befallen. Das Nagelglied war geschwollen, ebenso die hintere Nagelpartie. Diese war mattgrau und von durchschimmernden gelben Stippchen durchsetzt. Die gezüchteten Pilze waren pathogen für Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen.

Unter denjenigen Fällen, bei welchen die Diagnose nicht auf Grund einer Kultur gestellt worden ist, sind auch ausser demjenigen von Krause eine Anzahl, deren Hierhergehörigkeit äusserst zweifelhaft ist, so z. B. ein von Montgomery (50) beschriebener Fall, bei dem die Ulzeration anfangs als Tuberkulose vielleicht gepaart mit Karzinom gedeutet, nachher aber trotz des negativen Ausfalles des Kulturversuches als Blastomykose veröffentlicht worden ist, obgleich der 30jährige Mann an Phthise gelitten hat und, wie durch Obduktion festgestellt wurde, an Miliartuberkulose zugrunde gegangen ist.

Weiter möchte ich nicht in die Erörterung von Einzelheiten oder gar die Beschreibung der einzelnen Fälle eintreten. Aufzählungen und Zusammenstellungen gibt es übergenug, da jeder, der einen neuen Fall beobachtet, sich für verpflichtet zu halten scheint, alle übrigen bisher beobachteten unter stärkster Anlehnung an Buschke und andere Vordermänner, seinerseits noch einmal abdrucken zu lassen, auch wenn er nicht das geringste Neue hinzuzusetzen hat.

Reaktion der Gewebe auf Hefen. Beziehung der Hefen zu den Geschwülsten.

Ich komme nun dazu, über das Ergebnis derjenigen Arbeiten zu berichten, die sich mit dem Vorkommen der Hefen in Geschwülsten beschäftigen, und damit zusammenhängend derjenigen, die die verschiedenartigen durch die Hefen bedingten Gewebsläsionen zum Gegenstande von experimentellen Untersuchungen gemacht haben.

Hier ist zunächst der alte Vorkämpfer für die Idee, dass die Geschwülste durch die Hefen hervorgerufen würden, zu nennen, nämlich Sanfelice. Schon im 5. Jahrgang ist über die hauptsächlichsten in dies Gebiet schlagenden Arbeiten berichtet worden. Jetzt beschreibt Sanfelice (65) einen neuen Fall von Sarkom einer Hündin, dessen Erreger Hefen sein sollen. Es handelt sich um eine kastaniengrosse Geschwulst aus der Scheide. Die daraus isolierte Hefe steht in ihrem kulturellen Verhalten den schon bekannten Arten sehr nahe, und sie erweist sich für Kaninchen, Hunde, Meerschweinchen und Katzen pathogen, indem die Tiere in der Zeit von 5—32 Tagen nach der Infektion unter Bildung von Granulomen an der Impfstelle zugrunde gehen. Es kann auch hier nicht als wirklich festgestellt angesehen werden, dass die isolierte pathogene Hefe wirklich die Ursache der Geschwulst gewesen ist, wenn anders es sich überhaupt um eine solche und nicht um etwa ein grosses Granulom gehandelt hat.

Die eigentlichen Untersuchungen Sanfelices gehen aber jetzt nach einer anderen Richtung. Er beschäftigt sich in neuerer Zeit mit dem Studium der durch die Hefen erzeugten Antikörper und der Entstehung der Russelschen Fuchsinkörperchen. Auch über die letzten ist zum Teil schon berichtet worden. Sanfelice hatte gefunden, dass aus Katzen, die längere Zeit nach Infektion mit dem Sacharomyces neoformans starben oder getötet wurden, die Hefen weder in Schnitten noch durch Züchtung nachzuweisen waren. Sanfelice folgerte aus diesem Umstande nun nicht, dass die injizierten Hefen im Tierkörper abgestorben sein müssen, sondern dass sie in einer nicht kultivierbaren

Form weiter lebten und sich dem Tierkörper soweit angepasst hätten, dass ihnen die Fähigkeit auf künstlichen Nährmedien zu wachsen, vollkommen verloren gegangen wäre. Nun findet er in den Organen der fraglichen Katzen zahlreiche Russelsche Fuchsinkörperchen, und da diese sich nicht züchten lassen, hält er den Beweis für erbracht, dass sie mit den injizierten Hefen identisch sind oder davon abstammen. Neuerdings aber hat er seine Meinung dahin abgeändert, dass die Russelschen Körperchen nicht lebende, sondern abgestorbene und eigentümlich veränderte Hefen darstellen. Diese Körperchen sollen aber, wie auch Plimmer (57) das annimmt, die Ursache des Karzinoms, ja überhaupt der Geschwülste sein. Das Widersinnige hieran ist zunächst, dass tote, abgestorbene Körper, also nicht mehr vermehrungsfähige und nicht mehr neue Gifte produzierende Organismen, einen so exquisit progredienten Prozess, wie das Krebswachstum mit seiner Zerstörung der Organe, der Bildung von Metastasen etc. etc. auslösen und unterhalten sollen. Ich will es mir und den Lesern versagen, den Irrwegen Sanfelices im einzelnen nachzugehen. Aus dem Umstande, dass Hunde oder Katzen sich nach mehrmaliger Impfung mit abgeschwächten Kulturen gegen virulente als immun erwiesen, wird gefolgert, dass, was nicht bestritten werden soll, Antikörper gegen die Proteïne der Hefen im Tierkörper gebildet werden. Alles was nun aber weiter nach ausserordentlich mühsamen und zeitraubenden Experimenten geschlossen wird, bezüglich der Entstehung der Antikörper, der Bildung der Russelschen Körperchen und des Einflusses der Antikörper auf die Umwandlung der Hefen zu Fuchsinkörpern gehört in das Reich der Hypothesen, und alles wird hinfällig durch den einen Satz von Sanfelice (Zentralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, Bd. 32, S. 900): „Keine der zahllosen Sektionen, die ich an Organen normaler Katzen ausgeführt habe, zeigte jemals eine derartige Fülle von Fuchsinkörperchen“ (scilicet: wie bei Katzen die mit Immunserum nnd Hefen geimpft waren). Der Umstand, dass die fraglichen Körperchen überhaupt bei normalen Katzen vorkommen und, wie es scheint, doch in nicht gerade geringer Zahl vorkommen, zeigt doch von vornherein, dass diese Körperchen nicht eine spezifische Folge der Hefeinfektion sind. Wenn nun diese Körperchen bei Tieren, an denen man experimentiert hat, denen man nicht unbeträchtliche Mengen fremdartiger und nicht ganz indifferenter, zum grossen Teil korpuskulärer Substanzen injiziert hat, reichlicher vorkommen als bei normalen, so liegt der Gedanke doch immer noch näher, dass der Tierkörper infolge der Alterationen und Läsionen die Körperchen eben in reichlicherer Weise

abscheidet, als der, dass jetzt die Körper die umgewandelten Elemente der verimpften Substanz darstellen.

Fabry und Trautmann (22) berichten über einen seit 30 Jahren bestehenden Fall von Pagets disease einer 66 jährigen Frau, bei der es wiederholt und konstant gelang, Hefen in dem erkrankten Gewebe nachzuweisen. Jetzt besteht krebsige Entartung sowohl der Brust als auch der zugehörigen Lymphdrüsen. Die Hefen lassen sich züchten und sind für weisse Mäuse pathogen. Die Autoren sprechen sich sehr vorsichtig über die Rolle aus, die die Hefe bei dem ganzen Prozess spielt, sie rechnen stark mit der Möglichkeit, dass die Hefen die Erreger der Pagetschen Erkrankung sind. Die Krebsbildung halten sie für etwas sekundäres, für eine Komplikation der ursprünglichen Hautentzündung.

Weiterhin gibt noch Monsarrat (46) an, dass er aus vier von sieben untersuchten Mammakarzinomen eine Hefe hat züchten können, die für Meerschweinchen pathogen ist, Allessandri (2) dagegen hat bei der Aussaat von 33 Tumoren ein völlig negatives Resultat erzielt. Im übrigen geht der alte Streit über die Natur der „Zelleinschlüsse" bei Karzinomen in gewohnter Weise weiter. Vedeler (74), Galli Vallerio (25) u. a. geben bestimmte Körper in den untersuchten Geschwülsten Cystadenoma ovarii, molluscum contagiosum etc. für Hefen aus, während Noesske (52, 52a), Sternberg (72) u. a. dies ebenso entschieden in Abrede stellen. Ich für meine Person möchte meinen Standpunkt dahin präzisieren, dass es zweifellos gelingt, aus vielen Karzinomen Hefen zu züchten, dass auch ebenso zweifellos ein Teil der „Krebs-Parasiten" tatsächlich Hefen sind, dass aber noch ganz und gar unbewiesen ist, dass diese Hefen auch etwas mit der Ätiologie der Geschwülste zu tun haben. Ein gewichtiger Bundesgenosse ist den Anhängern der Parasitentheorie in dem bekannten Dresdener Gynäkologen Leopold (42) erstanden. Leopold hat die Zelleinschlüsse in frischen Schnitten und Zupfpräparaten auf geheizten Objekttischen fortgesetzt beobachtet und will ihr Auswachsen verfolgt haben. Auch Kulturversuche sind ihm positiv ausgeschlagen und die Kette des Beweises schien ihm geschlossen, als eine der geimpften Ratten starb und bei der Sektion auf dem Peritoneum zahlreiche, Riesenzellen enthaltende Knoten aufwies, die die Hefen beherbergten und sich durch die Kultur isolieren liessen. Ich habe im Handbuch der patholog. Organ. im einzelnen meine Zweifel an der Beweiskraft der Leopoldschen Untersuchungen dargelegt und begründet. Die Tatsache, dass Leopold aus (primär?) krebsigen Ovarien pathogene Hefen gezüchtet hat, muss zugegeben werden, durchaus zweifelhaft aber erscheint, ob nicht die Knötchen auf dem Bauchfell

entzündlicher Natur und die Riesenzellen die bekannten Fremdkörperriesenzellen sind. Ähnliche Zweifel und Bedenken äussern Buschke (11—12), Sternberg (71—72) u. a., so dass also auch die Leopoldsche Arbeit die ätiologische Bedeutung der Hefen für die Krebsbildung nicht beweist.

Noch weitere Bedeutung als Sanfelice schreibt Vedeler den Hefen zu, er bringt sie mit den verschiedenartigsten in ihrer Ätiologie noch unklaren Erkrankungen zusammen, und zwar findet er die Blastomyzeten durch Behandlung von Deckglastrockenpräparaten mit Lugolscher Lösung in dem Urin von Personen, die an Myomen, Lipomen, Angiomen, Syphilis und Krebs leiden. Sie sollen zum grossen Teil pathognostischen Wert haben. „Bei einem Syphiliskranken würde ich nicht eher mit der Behandlung abbrechen, bevor die Parasiten aus dem Urin verschwunden sind". „Wenn ich einen Cancer operiert hätte, würde ich Furcht vor Rezidiven haben, bis mir die Urinuntersuchungen gezeigt hätten, dass die Blastomyzeten verschwunden sind". Es erübrigt sich wohl auf diese Dinge ernstlich einzugehen.

Als letzter starker Verfechter des Gedankens, dass Hefen die Erreger des Karzinoms seien, ist noch Plimmer zu erwähnen. Er hat aus Krebsgeschwülsten Hefen kultiviert und nach Verimpfung derselben auf Tiere diese unter Wucherung der Endothelien zu endothelialen Geschwülsten sterben sehen. Plimmer hält die Fuchsinkörperchen für die Hefen. Damit steht er in einem prinzipiellen unüberbrückbaren Gegensatz zu Sanfelice, der die Fuchsinkörperchen ja allerdings auch mit den Hefen in Zusammenhang bringt, sie aber für abgestorbene und degenerierte, ja teilweise zerfallene Parasiten, für Fragmente der Hefezellen hält und als absolut sicher ermittelt haben will, dass sie aus eben diesem Grunde gerade nicht gezüchtet werden könnten.

Dass Plimmer aus einem Karzinom eine pathogene Hefe isoliert hat, soll in keiner Weise bestritten werden und die Tatsache als solche verdient ja sicherlich Beachtung, aber mit dieser Tatsache ist noch keineswegs der Beweis erbracht, dass diese Hefe die Fähigkeit besitzt, bösartige Geschwülste zu produzieren. Wir wissen, dass Hefen, ähnlich wie andere Mikroorganismen bei den verschiedenartigsten krankhaften Prozessen neben den eigentlichen Erregern gefunden werden und den Verlauf der ganzen Krankheit erheblich beeinflussen können, so hat z. B. Klebs (40) neuerdings mit Nachdruck darauf hingewiesen, dass die verschiedenartigsten Parasiten als Begleiter der Tuberkulose auftreten können, und dass sich nicht zum geringsten die grosse Mannigfaltigkeit im Krankheitsbilde der Phthise aus der Menge und dem Gemische der verschiedenen Spezies erkläre. Klebs hat bei dieser

Gelegenheit gefunden, dass fast regelmässig auch Hyphomyceten oder Hefen aus phthisischen Lungen gewonnen werden könnten.

Bei der Bedeutung, die die Angaben von Sanfelice, Leopold, Plimmer u. a. für die gesamte medizinische Wissenschaft haben und angesichts der weitgehenden Schlüsse, die von sanguinischen und optimistischen Autoren daraus gezogen und z. B. von Bethe (7) eingehend besprochen sind, kann es nicht Wunder nehmen, dass von den verschiedensten Seiten Nachprüfungen mit den pathogenen Hefen in sehr verschiedener Weise angestellt worden sind. Abgesehen von den immer erneuten Untersuchungen des Verfassers und seiner Mitarbeiter und Schüler z. B. Franck (24), Wentscher, Klostermann u. a. oder den wiederholten Experimenten von Buschke sind besonders sorgfältige Nachprüfungen von Petersen und Exner (56), Sternberg (70—72), Jensen (37—39) und Henke (32—33) unternommen worden.

Von diesen ist wohl Sternberg der ganzen Frage am gründlichsten nachgegangen, er hat mit 15 Stämmen pathogener „Hefen" experimentiert, von denen sich sechs als Oidien auswiesen. Er kommt in allen wesentlichen Punkten zu dem immer von den Referenten vertretenen Resultate, dass die Hefen entweder akute oder chronische Entzündungen im Gewebe hervorrufen mit bald mehr, bald weniger Wucherung der tierischen Zellen. Auch der Sacch. neoformans Sanfelices macht hiervon keine Ausnahme. Zu dem gleichen Ergebnis kommen auch Petersen und Exner (56) und Henke und Miodowski (33). Jeder der Experimentatoren hat noch über besondere Einzelheiten der Untersuchungen zu berichten, so z. B. Petersen und Exner, dass die Anhäufungen von Busseschen Hefen im Gehirn und seinen Häuten nach subkutanen oder intraperitonealen Injektionen so massenhaft sein können, dass die Knochen dadurch auseinander getrieben werden und die Nähte 1 mm weit klaffen. Während nun Sternberg zu der Auffassung gekommen ist, dass die Leopoldsche Hefe nicht oder nicht mehr pathogen ist, haben Henke und Miodowski über einen Befund zu berichten, der doch nicht einfach mit Stillschweigen übergangen werden darf. Bei einem mit Leopoldscher Hefe geimpften Meerschweinchen haben sie in der einen Niere eine Geschwulst angetroffen, die im Gegensatz zu den sonstigen entzündlichen Knoten eine echte Neubildung darstellt und zwar vom Bau und Aussehen der Grawitzschen Nebennierenstrumen. In dieser Geschwulst sind nun grosse runde oder ovale Körper enthalten, die, wie ich mich persönlich überzeugt habe, sehr gut Hefen sein können; leider liegen keine Kulturen vor, so dass die Frage nach dem Wesen dieser Gebilde unentschieden bleiben muss und die Autoren dem Ausfall der übrigen Versuche gemäss, zu dem Resultat kommen, dass der Beweis in keiner

Weise erbracht ist, dass durch Hefen wirklich bösartige Geschwülste hervorgebracht werden. Wenn ich nun noch erwähne, dass auch Jensen durch seine Untersuchungen mit Saccharomyces neoformans und anderen pathogenen Arten ermittelt hat, dass die nach der Impfung auftretenden Knötchen durchaus entzündlicher und nicht neoplastischer Natur sind, so stellt sich als Ergebnis dieses ganzen Abschnittes heraus, dass die Sanfelice-Plimmerschen Untersuchungsresultate und Schlussfolgerungen einer strengwissenschaftlichen Kritik und ernsten Nachprüfung nicht standhalten können.

Den ersten Versuch, die von den verschiedenen Autoren isolierten und beschriebenen Hefen botanisch zu bestimmen und gegeneinander abzugrenzen, ist von Jensen in Kopenhagen unternommen worden. Er hat 13 Stämme untersucht, davon war einer keine Hefe, sondern ein Oidium, 9 waren für Meerschweinchen virulent, 3 avirulent, nicht weniger als 7 Arten, darunter allein 4 von Sanfelice beschriebene sollen identisch sein. Diese Ergebnisse, deren Richtigkeit auch mir in hohem Masse zweifelhaft erscheint, hat zu einer heftigen Polemik zwischen E. Cohn (14—16), Klein und Jensen geführt, indem Klein sowohl wie Cohn für die Spezifität einer von Klein aufgefundenen neuen pathogenen Hefeart eintreten, während Jensen sie als, mit den schon bekannten früherer Autoren identisch erachtet. Ich habe schon im Anfang dieses Aufsatzes darauf hingewiesen, wie schwer, ja fast unmöglich es ist, mit den zurzeit bekannten Untersuchungsmethoden die Entscheidung zu treffen, ob zwei Hefestämme wirklich artverschieden sind oder vielleicht nur zufällige Spielarten zweier ursprünglich von derselben Hefe abstammenden Züchtungsreihen darstellen.

Zum Schlusse des ganzen Kapitels möchte ich nun noch anführen, dass die Hefen neuerdings das Interesse der Mediziner noch nach einer gänzlich anderen Seite hin in Anspruch nehmen, nämlich nicht als Krankheitserreger, sondern als Krankheitsbekämpfer. Nach dem Vorgange von Saenger werden Kultur- und Presshefen heute einfach als Arzneimittel verwandt bei katarrhalischen Entzündungen der Schleimhaut, insonderheit aber bei Eiterungen und pyämischen Zuständen. Die Berichte über die Wirkung der Presshefe oder des Saftes derselben oder sonstiger Präparate weichen vielfach voneinander ab, sie können aber nicht Gegenstand des vorliegenden Berichtes sein. Deshalb möge diese kurze Andeutung hier genügen.

---

4. Neue Ergebnisse auf dem Gebiet der pathologischen Pflanzenanatomie.

Von

E. Küster, Halle a. S.

Mit 16 Abbildungen im Text.

Literatur.

1. Andrews, Über die Wirkung der Zentrifugalkraft auf Pflanzen. Jahrb. f. wiss. Bot. 1902. Bd. 38. S. 1.
1a. Derselbe, The effect of gases on nuclear division. Ann. of Bot. Vol. XIX. 1905. S. 521.
2. Appel, O., Zur Kenntnis des Wundverschlusses bei den Kartoffeln. Ber. der Deutschen bot. Gesellsch. 1906. Bd. 24. S. 118.
2a. Baar, R., Ein kleiner Beitrag zur Kenntnis der Milchröhren. Lotos 1902. Bd. 22.
3. Ball, O. M., Der Einfluss von Zug auf die Ausbildung von Festigungsgewebe. Jahrb. f. wiss. Bot. 1903. Bd. 39. S. 305.
3a. Bayer, L., Beitrag zur pflanzenphysiologischen Bedeutung des Kupfers in der Bordeauxbrühe. Dissert. Königsberg i. Pr. 1902.
4. Beauverie, Étude des modifications morphologiques et anatomiques de thalles de Marchantia et de Lunularia obtenues expérimentalement. Soc. Linn. Lyon 1898. T. 44. pag. 57.
5. Bédélian, J., Influence de la culture en serre sur quelques plantes des environs de Paris. Revue gén. de Bot. 1904. Bd. XVI. S. 144.
6. Benecke, W., Mechanismus und Biologie des Zerfalls der Konjugatenfäden in die einzelnen Zellen. Jahrb. f. wiss. Bot. 1898. Bd. 32. S. 453.
7. Derselbe, Über farblose Diatomeen der Kieler Föhrde. Jahrb. f. wiss. Bot. 1900. Bd. 35. S. 535.
7a. Berthold, G., Studien über Protoplasmamechanik. Leipzig (A. Felix). 1886.
8. Bonnier, G., Influence de l'eau sur la structure des racines aériennes d'Orchidées. C. R. Acad. Sc. 1903. Bd. 137. S. 505.
8a. Czapek, F., Biochemie der Pflanzen. Bd. 1 u. 2. Jena (G. Fischer). 1905.
9. Dale, E., Investigations on the abnormal outgrowths or intumescences on Hibiscus vitifolius Linn. Phil. Transact. B. 1901. Bd. 194. S. 163.

10. Dale, E., Further experiments and histological investigations on intumescences with some observations on nuclear division in pathological tissues. Ibid. Bd. 198. S. 221.
11. Dangeard, P.-A., Mémoire sur les parasites du noyau et du protoplasma. Le Botaniste 1894—95. Vol. IV. pag. 199.
12. Derselbe, Sur le caryophysème. C. R. Acad. Sc. Paris 1902. T. CXXXIV. pag. 1365.
13. Degen, A., Untersuchungen über die kontraktile Vakuole und die Wabenstruktur des Protoplasmas. Dissertation. Basel 1905. (Vergl. auch Bot. Ztg. 1905.)
14. Demoor, Contribution à l'étude de la physiologie de la cellule. Arch. de Biol. 1894. T. XIII.
15. v. Derschau, Wanderung nukleolarer Substanz während der Karyokinese und in lokal sich verdickenden Zellen. Ber. d. Deutschen bot. Ges. 1904. Bd. XXII. S. 400.
16. Detto, C., Die Theorie der direkten Anpassung und ihre Bedeutung für das Anpassungs- und Deszendenzproblem. Versuch einer methodologischen Kritik des Erklärungsprinzipes und der botanischen Tatsachen des Lamarckismus. Jena (G. Fischer) 1904.
16a. Devaux, H., La liquification des parois cellulaires dans les tissus blessés. Act. Soc. Linn. Bordeaux. 6. sér. T. VIII. 1903. pag. 98.
16b. Ewert, Eine chemisch-physiologische Methode, 0,000000 51 mg Kupfersulfat in einer Verdünnung von 1 : 30000000 nachzuweisen usw. Zeitschr. f. Pflanzenkrankh. Bd. 14. 1904. S. 133.
17. Fairchild, D. G., Ein Beitrag zur Kenntnis der Kernteilung bei Valonia utricularis. Ber. der Deutschen bot. Ges. 1894. Bd. XII. S. 331.
17a. Fischer, A., Fixierung, Färbung und Bau des Protoplasmas. Kritische Untersuchungen über Technik und Theorie in der neueren Zellforschung. Jena (G. Fischer). 1899.
17b. Derselbe, Die Empfindlichkeit der Bakterienzellen. Zeitschr. f. Hyg. 1900. Bd. 35; vergl. auch Vorlesungen über Bakterien. 2. Aufl. Jena (G. Fischer). 1903.
17c. Derselbe, Über Plasmoptyse der Bakterien. Ber. d. D. botan. Ges. 1906. Bd. 24. S. 55.
18. Frank, B., Über die Veränderung der Lage der Chlorophyllkörner und des Protoplasmas in der Zelle und deren innere und äussere Ursachen. Jahrb. f. wiss. Bot. 1872. Bd. VIII. S. 216.
19. Derselbe, Krankheiten der Pflanzen. 2. Aufl. Bd. I. 1894.
20. Gallaud, J., Études sur les mycorrhizes endotrophes. Rev. gén. de Bot. 1905. T. XVII. pag. 5.
21. Garjeanne, A. J. M., Die Ölkörper der Jungermanniales. Flora 1903. Bd. XCII. S. 457.
22. Gerassimoff, Über ein Verfahren, kernlose Zellen zu erhalten. Zur Physiologie der Zelle. Bull. Soc. natur. de Moscou 1896.
23. Derselbe, Über den Einfluss des Kernes auf das Wachstum der Zelle. Bull. Soc. imp. sc. nat. Moscou 1901. pag. 185.
24. Derselbe, Die Abhängigkeit der Grösse der Zelle von der Menge ihrer Kernmasse. Zeitschr. f. allg. Phys. 1902. Bd. I. S. 220.
25. Derselbe, Zur Physiologie der Zelle. Bull. Soc. imp. sc. nat. Moscou 1904.
26. Derselbe, Über die Grösse des Zellkerns. Beih. d. Bot. Zentralbl. 1904. Bd. XVIII. Abt. 1. S. 45.
27. Giesenhagen, K., Studien über die Zellteilung im Pflanzenreiche. Ein Beitrag zur Entwickelungsmechanik vegetabilischer Gewebe. Stuttgart (Grub) 1905.
28. Grégoire, V. et A. Wygaerts, La reconstitution du noyau et la formation des chromosomes dans les cinèses somatiques. I. Racines de Trillium grandiflorum et télophase homoeotypique dans le Trillium cernuum. La Cellule 1904. Vol. XXI. pag. 6.

29. v. Guttenberg, H., Beiträge zur physiologischen Anatomie der Pilzgallen. Leipzig (W. Engelmann) 1905.
30. Haberlandt, G., Über den Einfluss des Frostes auf die Chlorophyllkörner. Österr. bot. Zeitschr. 1876. Bd. XXVI. S. 249.
31. Derselbe, Über die Beziehungen zwischen Funktion und Lage des Zellkernes bei den Pflanzen. Jena (G. Fischer) 1887.
32. Derselbe, Über experimentelle Hervorrufung eines neuen Organs bei Conocephalus ovatus Tréc. (Festschr. für Schwendener.) 1899. S. 104.
33. Derselbe, Physiologische Pflanzenanatomie. 3. Aufl. Leipzig 1904.
34. Derselbe, Kulturversuche mit isolierten Pflanzenzellen. Sitzungsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. 1902. Bd. CXI. Abt. I. S. 69.
35. Derselbe, Über die Plasmahaut der Chloroplasten in den Assimilationszellen von Selaginella Martensi Spring. Ber. d. Deutschen bot. Ges. 1905. Bd. 23. S. 441.
36. Hamburger, Cl., Zur Kenntnis der Dunaliella salina und einer Amöbe aus Salinenwasser von Cagliari. Arch. f. Protistenkunde 1905. Bd. VI. H. 1. S. 111.
37. Hartig, R., Zersetzungserscheinungen des Holzes. Berlin 1878.
37a. Heinricher, E., Über massenhaftes Auftreten von Kristalloiden in den Laubtrieben der Kartoffelknolle. Sitzungsber. Akad. Wiss. Wien. Math.-naturw. Klin. Bd. IX. S. 288.
38. Hofmeister, W., Die Lehre von der Pflanzenzelle. Leipzig (W. Engelmann) 1867.
39. Hottes, Ch. F., Über den Einfluss von Druckwirkungen auf die Wurzel von Vicia Faba. Dissertation. Bonn 1901.
39a. Hunger, H., Die Mosaikkrankheit des Tabaks. Zeitschr. f. Pflanzenkrankh. 1905. Bd. 15. S. 257.
40. Iwanoff, K. S., Über die Wirkung einiger Metallsalze und einatomiger Alkohole auf die Entwickelung von Schimmelpilzen. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 1904. Abt. II. Bd. XIII. S. 139.
41. Juel, H. O., Die Kernteilungen in den Pollenmutterzellen von Hemerocallis fulva und die bei denselben auftretenden Unregelmässigkeiten. Jahrb. f. wiss. Bot. 1897. Bd. XXX. S. 205.
42. Karpoff, W., La caryocinèse dans les sommets des racines chez la Vicia Faba. Annal. Inst. agron. Moscou 1904. Bd. X; vergl. Bot. Zentralbl. 1905. Bd. XCVIII. S. 615.
43. Katić, D. Lj., Beitrag zur Kenntnis der Bildung des roten Farbstoffes (Anthocyan) in vegetativen Organen der Phanerogamen. Dissertation. Halle a. S. 1905.
44. Klebs, G., Über die Organisation einiger Flagellatengruppen und ihre Beziehungen zu Algen und Infusorien. Untersuch. aus dem bot. Inst. Tübingen Bd. I (Leipzig 1883) S. 233.
45. Derselbe, Über die Organisation der Gallerte bei einigen Algen und Flagellaten. Ibid. Bd. II. Heft 2. 1886. S. 333.
46. Derselbe, Beiträge zur Physiologie der Pflanzenzelle. Ibid. Bd. II. Heft 3. 1888. S. 489.
47. Derselbe, Bedingungen der Fortpflanzung bei Algen und Pilzen. Jena (G. Fischer) 1896.
48. Klemm, P., Beitrag zur Erforschung der Aggregationsvorgänge in lebenden Pflanzenzellen. Flora. Bd. 75. 1892. S. 395.
49. Derselbe, Aggregationsstudien. Botan. Zentralbl. 1894. Bd. 57. S. 193 u. 225.
50. Derselbe, Desorganisationserscheinungen der Zelle. Jahrb. f. wiss. Bot. 1895. Bd. XXVIII. S. 627.
51. af Klercker, Pflanzenphysiologische Mitteilungen. III. Eine Methode zur Isolierung lebender Protoplasten. Stockholm 1892.
52. Kny, L., Über den Einfluss von Zug und Druck auf die Richtung der Scheidewände in sich teilenden Pflanzenzellen. Jahrb. f. wiss. Bot. 1901. Bd. XXXVII. Heft 1. S. 55 und Ber. d. Deutschen bot. Ges. 1896. Bd. XIV. S. 378.

53. Körnicke, M., Über Ortsveränderung von Zellkernen. Sitzungsber. d. Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk., Bonn 1901.
54. Derselbe, Über die Wirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen auf pflanzliche Gewebe und Zellen. Ber. d. Deutschen bot. Ges. 1905. Bd. XXIII. S. 404.
55. Kohl, F. K., Zur Physiologie des Zellkernes. Botan. Zentralbl. 1897. Bd. LXXII. S. 168.
55a. Derselbe, Untersuchungen über das Karotin und seine physiologische Bedeutung in der Pflanze. Leipzig (Bornträger). 1902.
56. Kovchoff, Influence des blessures sur la formation des matières protéiques non digestibles. Rev. gén. de Bot. 1902. T. XIV. pag. 449.
57. Derselbe, Über den Einfluss von Verwundungen auf Bildung von Nukleoproteiden in den Pflanzen. Ber. d. Deutschen bot. Ges. 1903. Bd. XXII. S. 165.
58. Krabbe, G., Ein Beitrag zur Kenntnis der Struktur und des Wachstums vegetabilischer Zellhäute. Jahrb. f. wiss. Bot. 1887. Bd. XVIII. S. 346.
59. Kretzschmar, P., Über Entstehung und Ausbreitung der Plasmaströmung infolge von Wundreiz. Jahrb. f. wiss. Bot. 1904. S. 273.
60. Kühlhorn, Fr., Beiträge zur Kenntnis des Etiolements. Dissertation. Göttingen 1904.
61. Küster, E., Über Derbesia und Bryopsis. Ber. d. Deutschen bot. Ges. 1899. Bd. XVII. S. 77.
62. Derselbe, Pathologische Pflanzenanatomie. Jena (G. Fischer) 1903.
63. Derselbe, Beiträge zur Kenntnis der Wurzel- und Sprossbildung an Stecklingen. Jahrb. f. wiss. Bot. 1904. Bd. 40. S. 279.
63a. Derselbe, Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Pflanzenzelle. I. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 4. 1904. S. 221.
63b. Derselbe, Über experimentell erzeugte Intumeszenzen. Ber. d. deutsch. bot. Ges. 1903. Bd. 21. S. 452.
64. Derselbe, Allgemeine Phytopathologie und pathologische Anatomie der Pflanzen. Jahresber. 1904. (Jahresber. üb. d. Neuerungen und Leistungen auf dem Gebiet der Pflanzenkrankheiten von M. Hollrung, Berlin 1905.)
65. Derselbe, Vergleichende Betrachtungen über die abnormalen Gewebe der Tiere und Pflanzen. Münch. med. Wochenschr. 1904. Bd. 46.
66. Derselbe, Über den Einfluss von Lösungen verschiedener Konzentration auf die Orientierungsbewegungen der Chromatophoren. Ber. d. Deutschen bot. Ges. 1905. Bd. XXIII. S. 254.
67. Derselbe, Über den Einfluss wasserentziehender Mittel auf die Lage der Chromatophoren. Ber. d. Deutschen bot. Ges. 1906. Bd. XXIV. S. 255.
67a. Derselbe, Histologische und experimentelle Untersuchungen über Intumeszenzen. Flora 1906. Bd. 96. S. 527.
67b. Laurent, E., Un nouveau type de maladie des plantes: la dégénérescence graisseuse (Rech. de Biol. expér. appliquée à l'agriculture. T. I. 1901—1903. pag. 284.
68. Lavdowsky, M., Von der Entstehung der chromatischen und achromatischen Substanzen in den tierischen und pflanzlichen Zellen. Anat. Hefte 1894. Bd. IV. S. 355.
69. Leitgeb, Beiträge zur Physiologie der Spaltöffnungsapparate. Mitteil. a. d. bot. Inst. Graz 1888. 2. Heft. S. 123.
69a. Magnus, P., Über eine neue unterirdisch lebende Art der Gattung Urophlyctis. Ber. d. deutsch. botan. Ges. 1901. Bd. 19. S. 145.
70. Magnus, W., Studien an der endotrophen Mycorrhiza von Neottia Nidus avis L. Jahrb. f. wiss. Bot. 1900. Bd. XXXV. S. 205.
71. Massart, La cicatrisation chez les végétaux. Mém. couronnées et autres mém. publ. par l'Acad. roy. de Belgique 1898.
72. Mathuse, O., Über abnormales sekundäres Wachstum von Laubblättern, insbesondere von Blattstecklingen dikotyler Pflanzen. Dissertation. Berlin 1906.

73. Matruchot, L., und M. Molliard, Modifications de structure observées dans les cellules subissant la fermentation propre. C. R. Acad. Sc. Paris 1900. T. CXXX. pag. 1203.
74. Dieselben, Sur certains phénomènes présentés par les noyaux sous l'action du froid. C. R. Acad. Sc. Paris 1900. T. CXXX. pag. 788.
75. Dieselben, Sur l'identité des modifications de structure produites dans les cellules végétales par le gel, la plasmolyse et la fanaison. C. R. Acad. Sc. Paris 1901. T. CXXXII. pag. 495.
76. Dieselben, Modifications produites par le gel dans la structure des cellules végétales. Rev. gén. de Bot. 1902. T. XIV. pag. 401.
77. Mäule, Der Faserverlauf im Wundholze. Bibl. botanica 1895. Heft 33.
78. Meyer, A., Das Chlorophyllkorn in chemischer, morphologischer und biologischer Beziehung. Ein Beitrag zur Kenntnis des Chlorophyllkornes der Angiospermen und seiner Metamorphosen. Leipzig (A. Felix) 1883.
78a. Derselbe, Über Kugelbildung und Plasmoptyse der Bakterien. Ber. d. deutsch. botan. Ges. 1905. Bd. 23. S. 349.
78b. Derselbe, Über Alfred Fischers Plasmoptyse der Bakterien. Ber. d. deutsch. botan. Ges. 1906. Bd. 24. S. 208.
79. Miehe, H., Über Wanderungen des pflanzlichen Zellkernes. Flora Bd. LXXXVIII. 1901. S. 105.
80. Mikosch, Über Vermehrung der Chlorophyllkörner durch Teilung. Österr. bot. Zeitschr. 1877. Bd. XXVII. S. 41.
81. Molisch, H., Über die Panachure des Kohles. Ber. der Deutschen bot. Ges. 1901. Bd. XIX. S. 32.
82. Derselbe, Über vorübergehende Rotfärbung der Chlorophyllkörner in Laubblättern. Ber. d. Deutschen bot. Ges. 1902. Bd. XX. S. 442.
83. Derselbe, Über amorphes und kristallisiertes Anthocyan. Bot. Zeitung 1905. Bd. LXIII. Abt. I. S. 145.
84. Molliard, M., Hypertrophie pathologique des cellules végétales. Rev. gén. de Bot. 1897. T. IX. pag. 33.
84a. Moore, Sp., Studies in vegetable Biology. IV. The influence of light upon protoplasmic movements; pt. II. The movement of the chlorophyll bodies of Selaginella Martensii Spring. with some notes on positive and negative fragmen tation of Chlorophyll. Linn. Journ. of Bot. Vol. XXIV. 1888.
85. Müller, A., Die Assimilationsgrösse bei Zucker- und Stärkeblättern. Dissert. Jena 1904. (Auch: Jahrb. f. wiss. Bot. 1904. Bd. 40. S. 443.)
86. Nathansohn, A., Physiologische Untersuchungen über amitotische Kernteilungen. Jahrb. f. wiss. Bot. 1900. Bd. XXXV. S. 48.
86a. Derselbe, Kritische Bemerkungen zu van Wisselingh: Über abnormale Kernteilung. Bot. Zeitg. 1904. Abt. 2. Bd. 62. S. 17.
87. Nawaschin, S., Beobachtungen über den feineren Bau und Umwandlungen von Plasmodiophora Brassicae Woron. im Laufe ihres intrazellulären Lebens. Flora 1899. Bd. CXXXVI. S. 404.
88. Němec, B., Über die Ausbildung der achromatischen Kernteilungsfigur. Botan. Zentralbl. 1898. Bd. LXXIV. S. 1.
89. Derselbe, Zur Physiologie der Kern- und Zellteilung. Ibid. 1899. Bd. LXXVII. S. 241.
90. Derselbe, Über Kern- und Zellteilung bei Solanum tuberosum. Flora 1899. Bd. 86. S. 214.
91. Derselbe, Příspěvky k fysiologii a morfologii rostlinné buňky. Vestnik král. č. sp. náuk, Praha 1899.
92. Derselbe, Über Ausgabe ungelöster Körper in hautumkleideten Zellen. Sitzungsberichte K. böhm. Ges. Wiss. 1899.

93. Němec, B., Über experimentell erzielte Neubildung von Vakuolen in hautumkleideten Zellen. Sitzungsber. K. böhm. Ges. Wiss., Prag 1900.
94. Derselbe, Die Reizleitung und die reizleitenden Strukturen bei den Pflanzen. Jena (G. Fischer) 1901.
94a. Derselbe, Über ungeschlechtliche Kernverschmelzungen. Sitzungsber. k. böhm. Ges. Wissensch. Prag 1902.
94b. Derselbe, Über ungeschlechtliche Kernverschmelzung. 2. Mitteilung. Sitzungsber. k. böhm. Ges. Wissensch. 1903. Nr. 27.
94c. Derselbe, Über ungeschlechtliche Kernverschmelzung. 3. Mitteilung. Ebenda 1903. Nr. 42.
95. Derselbe, Über die Einwirkung des Chloralhydrats auf die Kern- und Zellteilung. Jahrb. f. wiss. Bot. 1904. Bd. XXXIX. Heft 4. S. 645.
95a. Derselbe, Über ungeschlechtliche Kernverschmelzung. 4. Mitteilung. Sitzungsbericht k. böhm. Ges. Wissensch. 1904. Nr. 13.
96. Derselbe, Studien über die Regeneration. Berlin (Bornträger) 1905.
97. Nestler, A., Über die durch Wundreiz bewirkten Bewegungserscheinungen des Zellkernes und des Protoplasmas. Sitzungsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. Bd. CVII. Abt. I. 1898. S. 708.
98. Noll, E., Experimentelle Untersuchungen über das Wachstum der Zellmembran. Abhandl. der Senckenbergischen naturforsch. Ges. 1883. Bd. XV. S. 101.
99. Derselbe, Die geformten Proteine im Zellsaft von Derbesia. Ber. d. Deutschen bot. Ges. 1899. Bd. XVII. S. 302.
99a. Nordhausen, M., Über Sonnen- und Schattenblätter. Ber. d. deutsch. botan. Ges. Bd. 22. 1903. S. 30.
100. Olufsen, L., Untersuchungen über Wundperidermbildung an Kartoffeln. Beih. z. Bot. Zentralbl. 1903. Bd. 15, S. 269.
100a. Overton, Beobachtungen und Versuche über das Auftreten von rotem Zellsaft bei Pflanzen. Jahrb. f. wiss. Bot. 1899. Bd. 33.
101. Pantanelli, E., Contribuzioni a la meccanica dell' accrescimento. II. L'esplosione delle cellule vegetali. Ann. di Bot. Vol. II. fasc. 2. pag. 297.
102. Derselbe, Studi sull' albinismo nel regno vegetale. I—III. Malpighia 1902. Vol. 15; 1903 Vol. 17; 1904. Vol. 18.
103. Paratore, E., Ricerche sulla struttura e le alterazioni del nucleo nei tubercoli delle Leguminose. Malpighia 1901. Vol. XV. pag. 178.
104. Derselbe, Ricerche istologiche sui tubercoli radicali delle Leguminose. Malpighia 1899. Vol. XIII. pag. 211.
105. Pfeffer, W., Die Ölkörper der Lebermoose. Flora 1874. Bd. 57. S. 2.
107. Derselbe, Osmotische Untersuchungen. 1877.
108. Derselbe, Über Aufnahme von Anilinfarben in lebende Zellen. Untersuch. a. d. bot. Inst. zu Tübingen 1886. Bd. II. Heft 2. S. 179.
109. Derselbe, Über Aufnahme und Ausgabe ungelöster Körper. Abhandl. math. naturwiss. Kl. Sächs. Ges. Wiss. Leipzig 1890. Bd. XVI.
110. Derselbe, W., Untersuchungen R. Heglers über den Einfluss von Zugkräften auf die Festigkeit und die Ausbildung mechanischer Gewebe in Pflanzen. Ber. d. Sächs. Ges. d. Wiss. 1891. S. 638.
111. Derselbe, Pflanzenphysiologie. Leipzig (W. Engelmann) 1897.
111a. Derselbe, Über die Erzeugung und die physiologische Bedeutung der Amitose. Ber. d. kgl. sächs. Ges. d. Wiss. 1899.
112. Prillieux, Altérations produites dans les plantes par la culture dans un sol surchauffé. Ann. Sc. Nat., Bot. 6. Sér. T. X. 1880. pag. 347.
113. Pringsheim, N., Über Lichtwirkung und Chlorophyllfunktion. Jahrb. f. wiss. Bot. 1879—1881. Bd. XII. S. 347.
114. Raciborski, M., Über die obere Grenze des osmotischen Druckes der lebenden Zelle. Bull. internat. Acad. Sc. Cracovie 1905. Nr. 7. pag. 461.

115. Rauwenhoff, Sur les formes anormales des plantes qui croissent dans l'obscurité. Arch. Néerland. 1877. Vol. XII. pag. 1.
116. Richter, Osw., Pflanzenwachstum in Laboratoriumsluft. Ber. d. Deutschen bot. Ges. 1903. Bd. 21. S. 180.
116a. Saame, O., Über Kernverschmelzung bei der karyokinetischen Kernteilung im protoplasmatischen Wandbelag des Embryosackes von Fritillaria imperialis. Ber. d. deutsch. botan. Ges. 1906. Bd. XXIV. S. 300.
117. Sachs, J. v., Vorlesungen über Pflanzenphysiologie. Leipzig 1887. S. 88.
117a. Schander, R., Über die physiologische Wirkung der Kupfersalzbrühe. Landwirtsch. Jahrb. 1904. Bd. 33. S. 517.
118. Schimper, A. F. W., Über Kalkoxalatbildung in den Laubblättern. Bot. Zeitung 1888. Bd. 46. S. 65.
119. Derselbe, Untersuchungen über die Chlorophyllkörper und die ihnen homologen Gebilde. Jahrb. f. wiss. Bot. 1885. Bd. XVI. S. 1.
120. Schmitz, Die Chromatophoren der Algen. Verhandl. des naturhist. Vereins der preuss. Rheinlande u. Westfalen 1883. Bd. 40.
121. Schrammen, Fr. R., Über die Einwirkung von Temperaturen auf die Zellen des Vegetationspunktes des Sprosses von Vicia Faba. Verhandl. d. naturhist. Vereins d. preuss. Rheinlande u. Westf. Jahrg. LIX. 1902. 1. Hälfte. S. 49; auch Dissert. Bonn 1902.
122. v. Schrenk, H., Intumescences formed as a result of chemical stimulation. Missouri Botan. Garden 1905. pag. 125.
123. Schröter, A., Über Protoplasmaströmung bei Mucorineen. Flora 1905. Bd. 95. S. 1.
124. Schürhoff, P., Das Verhalten des Kernes im Wundgewebe. Beih. z. Bot. Zentralblatt Bd. XIX. Abt. I. H. 3. S. 359.
125. Schwarz, Fr., Die morphologische und chemische Zusammensetzung des Protoplasmas. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. V. H. 1.
126. Schweidler, J. H., Die systematische Bedeutung der Eiweiss- oder Myrosinzellen der Cruciferen nebst Beiträgen zu ihrer anatomisch-physiologischen Kenntnis. Ber. d. Deutschen bot. Ges. 1905. Bd. XXIII. S. 274.
127. Senn, G., Die Dunkellage der Chlorophyllkörner. Vortrag gehalten auf der 87. Jahresversamml. der Schweiz. Naturf.-Ges. in Winterthur 1904. Winterthur (J. Kaufmanns Witwe) 1904.
128. Shibata, Cytologische Studien über die endotrophen Mycorrhizen. Jahrb. f. wiss. Bot. 1902. Bd. XXXVII. p. 643.
129. Solereder, H., Über Frostblasen und Frostflecken an Blättern. Zentralbl. für Bakteriol. Abt. II. 1904. Bd. 12. Nr. 6 8. S. 253.
130. Sorauer, P., Handbuch der Pflanzenkrankheiten. 2. Aufl. Berlin 1886.
131. Derselbe, Intumeszenzen an Blüten. Ber. d. Deutschen bot. Ges. 1900. Bd. XIX. S. 115.
131a. Sperlich, A., Die Zellkernkristalloide von Alectorolophus. Ein Beitrag zur Kenntnis der physiologischen Bedeutung dieser Kerninhaltskörper. Beihefte Botan. Zentralbl. 1906. Bd. XXI.
132. Stahl, E., Über den Einfluss der Lichtintensität auf Struktur und Anordnung des Assimilationsparenchyms. Bot. Zeitung 1880. Bd. 38. S. 868.
132a. Derselbe, Über den Einfluss von Richtung und Stärke der Beleuchtung auf einige Bewegungserscheinungen im Pflanzenreich. Botan. Zeitg. 1880. Bd. 38. S. 297.
133. Derselbe, Über den Einfluss des sonnigen und schattigen Standortes auf die Ausbildung der Laubblätter. Jenaische Zeitschr. f. Naturwiss. 1883. Bd. 16.
133a. Stiehr, G., Über das Verhalten der Wurzelhärchen gegen Lösungen. Dissertat. Kiel 1903.

134. Stöhr, A., Über Vorkommen von Chlorophyll in der Epidermis der Phanerogamen-Laubblätter. Sitzungsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. 1879. Bd. CXXIX. Abt. I. S. 87.
135. Strasburger, E., Studien über das Protoplasma. Jena (G. Fischer) 1876.
136. Derselbe, Über den Bau und das Wachstum der Zellhäute. Jena (G. Fischer) 1882.
137. Derselbe, Über Reduktionsteilung, Spindelbildung, Centrosomen und Cilienbildner im Pflanzenreich. Histol. Beitr. Heft VI. Jena (G. Fischer) 1900.
138. Derselbe, Über Plasmaverbindungen pflanzlicher Zellen. Jahrb. f. wiss. Bot. 1901. Bd. 36. S. 493.
139. Tangl, E., Zur Lehre von der Kontinuität des Protoplasmas im Pflanzengewebe. Sitzungsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. 1884. Bd. XC. Abt. I. S. 10.
140. Teodorescu, E. C., Organisation et développement du Dunaliella, nouveau genre de Volvocacée-Polyblepharidée. Beih. z. Bot. Zentralbl. 1905. Bd. XVIII. Abt. I. H. 2. S. 215.
141. Ternetz, Ch., Protoplasmabewegung und Fruchtkörperbildung bei Ascophanus corneus. Jahrb. f. wiss. Bot. 1900. Bd. 35. S. 273.
142. Tischler, G., Über Heterodera-Gallen an den Wurzeln von Circaea lutetiana. Ber. d. Deutschen bot. Ges. 1901. Bd. XIX. S. 95.
143. Tobler, F., Zerfall und Reproduktionsvermögen des Thallus eines Rhodomelacee. Ber. d. Deutschen bot. Ges. 1902. Bd. XX. S. 351.
144. Derselbe, Über Eigenwachstum der Zelle und Pflanzenform. Versuche und Studien an Meeresalgen. Jahrb. f. wiss. Bot. 1904. Bd. 39. S. 527.
145. Townsend, Ch. O., Der Einfluss des Zellkerns auf die Bildung der Zellhaut. Jahrb. f. wiss. Bot. 1897. Bd. 30. S. 484.
146. Trotter, A., Sulla struttura istologica di un micocecidio prosoplastico. Malpighia 1905. Vol. XIX.
147. Velten, W., Über die Verbreitung der Protoplasmabewegungen im Pflanzenreiche. Bot. Zeitung 1872. Bd. XXX. S. 645.
148. Vöchting, Zur experimentellen Anatomie. Nachr. d. Kgl. Ges. d. Wiss., Göttingen 1902. H. 5.
149. de Vries, H., Plasmolytische Studien über die Wand der Vakuolen. Jahrb. f. wiss. Bot. 1885. Bd. XVI. S. 465.
150. Wakker, Untersuchungen über den Einfluss parasitischer Pilze auf ihre Nährpflanze. Jahrb. f. wiss. Bot. 1892. Bd. XXIV. S. 499.
151. Wasielewski, W. v., Theoretische und experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Amitose. 1. Abschn. Jahrb. f. wiss. Bot. 1903. Bd. 38. S. 377.
152. Derselbe, Theoretische und experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Amitose. 2. Abschn. Ibid. 1904. Bd. 39. S. 581.
153. Went, F. A. F. C., Die Vermehrung der normalen Vakuolen durch Teilung. Jahrb. f. wiss. Bot. 1888. Bd. XIX. S. 295.
154. Wiedersheim, W., Über den Einfluss der Belastung auf die Ausbildung von Holz- und Bastkörpern bei Trauerbäumen. Jahrb. f. wiss. Bot. 1902. Bd. 38. S. 41.
155. Wiesner, Die natürlichen Einrichtungen zum Schutze des Chlorophylls in der lebenden Pflanze. Festschr. Zool.-bot. Ges. Wien 1876. S. 37.
156. Winkler, H., Botanische Untersuchungen aus Buitenzorg. Über einen neuen Thyllentypus nebst Bemerkungen über die Ursachen der Thyllenbildung. Annales Jardin de Buitenzorg 1905. série 2. Vol. V. pag. 1.
157. v. Wisselingh, C., Über mehrkernige Spirogyrazellen. Flora 1900. Bd. LXXXVII. S. 378.
157a. Derselbe, Über abnormale Kernteilung. Fünfter Beitrag zur Kenntnis der Karyokinese. Bot. Zeitg. 1903. Abt. I. Bd. 61. S. 201.
157b. Derselbe, Antwort auf die kritischen Bemerkungen von A. Nathansohn. Ibid. 1904. Abt. II. Bd. 62. S. 20.

158. Zacharias, E., Über den Nucleolus. Bot. Zeitung 1885. Bd. 43. S. 257.

159. Zimmermann, A., Die Morphologie und Physiologie des pflanzlichen Zellkerns. Eine kritische Literaturstudie. Jena (G. Fischer) 1896.

160. Derselbe, Über Bakterienknoten in den Blättern einiger Rubiaceen. Jahrb. f. wiss. Bot. 1902. Bd. 37. S. 1.

161. Zumstein, Zur Morphologie und Physiologie der Euglena gracilis. Jahrb. f. wiss. Bot. Bd. 34. 1900. S. 149.

Unter den Teildisziplinen der wissenschaftlichen Botanik spielt die Pflanzenpathologie noch immer eine fast untergeordnete Rolle. Wenn man von Pflanzenpathologie spricht, so denkt man in erster Linie an die Erforschung der zahlreichen Pflanzenparasiten und mancher Stoffwechselerkrankungen, die in erster Linie der Kultur unserer Nutzpflanzen zugute kommen soll und insofern der angewandten Botanik näher steht als der wissenschaftlichen. Die wissenschaftliche Pflanzenpathologie, die das Pathologische um seiner selbst willen studiert und mit Hygiene, Prophylaxe und Therapie direkt nichts zu tun hat, konnte sich bisher als selbständige Disziplin nicht etablieren. Gleichwohl fehlt es nicht an kleinen und grossen literarischen Beiträgen zu ihr; hierfür habe ich mit den Literaturnachweisen meines Lehrbuches der „Pathologischen Pflanzenanatomie“ (62) — wenigstens für dieses Sonderkapitel — den Nachweis zu bringen versucht, und auf den nachfolgenden Blättern möchte ich von neuem — auf andere Weise und unter anderen Gesichtspunkten als es am angeführten Orte geschehen ist — die Ergebnisse neuer Forschungen auf dem Gebiet der pathologischen Pflanzenanatomie übersichtlich zusammenstellen.

Der Inhalt meiner zitierten Arbeit bezieht sich vorzugsweise auf die Eigentümlichkeiten abnormaler Gewebe; die Pathologie der Zelle habe ich nur beiläufig behandelt, da mir die hierzu vorliegenden literarischen Beiträge für eine zusammenfassende Bearbeitung noch nicht auszureichen schienen. Da der Stand der Dinge seitdem sich nicht wesentlich geändert hat, habe ich mir bei Abfassung des vorliegenden Sammelberichts eine einfachere Aufgabe gestellt. In einer kurzgefassten „Pathologie der Gewebe“ will ich über einige in meinem Buch niedergelegten Ergebnisse berichten und zur Ergänzung die Resultate der wichtigsten seitdem erschienenen einschlägigen Arbeiten anführen, — und ferner den Entwurf zu einer „Pathologie der Zelle“ zu geben versuchen. Eine solche fehlt der botanischen Literatur bisher durchaus, da wie gesagt, die zurzeit vorliegenden Vorarbeiten noch so unzulänglich sind; ich verhehle mir dabei keineswegs, dass schon aus diesem Grunde auch mein „Entwurf“ nur skizzenmässig ausfallen kann, um so mehr, als ich hier nur eine zusammenfassende Übersicht zu

liefern habe und kein Nachschlagewerk geben kann. Gleichwohl regen vielleicht auch in ihrer unvollkommenen Form die folgenden Darlegungen zu neuen Untersuchungen an.

A. Pathologie der Zelle.

Was in der nachfolgenden Zusammenstellung gegeben werden soll, kann nicht eine Erwähnung aller in der Literatur vorliegenden Angaben über pathologische Veränderungen der Zelle sein, sondern nur eine Berücksichtigung besonders häufiger, gut erforschter oder für die Zellenphysiologie besonders belangvoller Beobachtungen. Auf den vielversprechenden Titel des Abschnittes folgt also nur die Aufzählung einiger Beispiele. Diese wollen wir nach Möglichkeit in übersichtlicher Gruppierung aneinander zu reihen versuchen.

Wie sollen wir dabei unseren umfangreichen Stoff einteilen? Am ehesten wäre zunächst wohl an die alte Unterscheidung zwischen regressiven und progressiven Veränderungen zu denken. Diese Einteilung ist auch für die an der Pflanzenzelle wahrnehmbaren Veränderungen anwendbar, — freilich nicht ohne Einschränkung. Bei gar manchen Veränderungen der Zellenbilder ist es schwer zu entscheiden, ob regressive oder progressive Veränderungen vorliegen; unsere Einsicht in die Physiologie der Zelle ist zu gering, als dass die Bedeutung einer bestimmten Veränderung für das Zellenleben klar erkannt und bei ihrer Beurteilung und Einreihung in unsere Gruppen auf den sogenannten wissenschaftlichen „Takt“ des Autors verzichtet werden könnte. Weitere Schwierigkeiten bei der Wahl eines befriedigenden Einteilungsprinzips machen uns diejenigen Erscheinungen, die insofern streng genommen nicht zu den regressiven gestellt werden können, als es sich bei ihnen gar nicht um rückschrittliche Veränderungen ursprünglich normaler Zellen handelt, sondern um Hemmungen des normalen Entwickelungsganges, deren Resultate freilich denjenigen der nachträglichen regressiven Veränderungen vielfach sehr nahe kommen. Schliesslich gibt es verschiedene Krankheitsbilder, bei welchen die Zellen unzweifelhaft degenerative, regressive Charaktere zeigen und gleichzeitig neben diesen solche, die besser als progressive anzusprechen sind. Diese Schwierigkeiten sollen uns nicht abhalten, den alten Einteilungsmodus auch hier nach Möglichkeit zu verwerten.

Bei regressiven Veränderungen handelt es sich um Vorgänge, die auf die Degeneration der Zellen hinauslaufen, — bei progressiven um solche, die fast immer die Hypertrophie der ganzen Zelle oder einzelner Zellenteile zur Folge haben.

Weder bei dem einen noch dem anderen Kapitel ohne Zwang einzureihen sind diejenigen abnormalen Zellenbilder, die sich durch die Form oder die Lage und Verteilung der Inhaltsbestandteile von den normalen unterscheiden. Sie mögen daher in einem besonderen Abschnitt zusammen gestellt werden.

Schliesslich mag noch ein kurzer „Anhang" der Regeneration der Zelle gewidmet werden.

Bei Besprechung der Degeneration und Hypertrophie mögen gleichzeitig einige mit diesen vergleichbare abnormale Zustände der Pflanzenzelle erledigt werden. — Sprechen wir zunächst von der Degeneration.

1. Degeneration, Hypoplasie.

Über die meist unscheinbaren, degenerativen Veränderungen der Pflanzenzelle liegen verstreute, beiläufige Angaben in der wissenschaftlichen Literatur sehr zahlreich vor; um so seltener sind eingehende Studien, die mit der einen oder anderen einschlägigen Frage sich gründlich befassen. Die Ernte, die das Studium der degenerativen Erscheinungen für die Erkenntnis der Zellenphysiologie verspricht, ist im wesentlichen bisher ungenutzt geblieben.

Verschiedenerlei Gesichtspunkte drängen sich uns bei der Beschäftigung mit degenerierenden Pflanzenzellen auf, — in erster Linie histologische. Es ist zu untersuchen, ob alle Teile der Zelle oder nur einige die degenerativen Veränderungen erfahren, und welcher Art diese Veränderungen sind, ob es sich im wesentlichen nur um Schwund bestimmter Zellenorgane handelt, oder ob irgend welche neue gestaltete und chemisch definierbare Anteile entstehen, wie diese in der Zelle verteilt sind usw. Weiterhin kommen entwickelungsgeschichtliche Gesichtspunkte in Betracht. Es gibt degenerative Veränderungen, deren Verlauf wir an einer Zelle beobachten können, die anfänglich normal ist, später aber die Symptome der Degeneration unverkennbar an sich zeigt, während in anderen Fällen die Degeneration nur langsam vor sich geht und erst nach vielen Zellengenerationen deutlich wahrnehmbar wird. Zu den entwickelungsgeschichtlichen Fragen gehört vor allem auch die, ob degenerierte Zellen oder Zellen mit degenerierten Organen, falls sie noch teilungsfähig sind, durch wiederholte Teilung wieder gesundes, „normales" Material aus sich hervorgehen lassen können, oder ob vielleicht die mit den Anzeichen der Degeneration behaftete Zelle selbst sich wieder „erholen" kann.

Ferner sei hier darauf hingewiesen, dass dieselben oder einander sehr ähnliche abnormale Formen und Strukturen auf ganz verschiedenem

Wege zustande kommen können; das eine Mal können Reduktionen, d. h. irgend welche degenerative Veränderungen ursprünglich normaler Zellen und Zellenteile vorliegen, in anderen Fällen sind diese in ihrer Entwickelung gehemmt worden und gleichen in einem oder mehreren Punkten jugendlichen, unentwickelten Elementen. Das Resultat solcher Hemmungen ist dem mancher regressiven Veränderungen zuweilen sehr ähnlich. Nur bei letzteren dürfen wir von Degeneration sprechen, im anderen Falle von Hypoplasie. —

Eine grosse Menge zurzeit noch unbeantworteter, zum Teil noch nie gestellter Fragen knüpft sich schliesslich an die Physiologie der degenerierten Zelle. Wir sprechen von Degeneration in allen denjenigen Fällen, in welchen sichtbare Veränderungen der Zellenstruktur mit einem Niedergang ihrer physiologischen Leistungsfähigkeit ursächlich verbunden erscheinen; wie nun die Degeneration der einzelnen Zellenteile auf die verschiedenen Teilprozesse im Leben der Zelle und die Intensität der Zellentätigkeit einwirkt, ist bisher erst wenig geprüft worden.

Wichtige Aufschlüsse für die Physiologie der Zelle sind von Untersuchungen über die ungleiche Widerstandsfähigkeit verschiedenartiger Zellen (z. B. der Schliesszellen im Vergleich zu den gewöhnlichen Epidermiszellen — Leitgeb (69), ganz junger Zellen im Vergleich zu älteren Zellen des Grundgewebes oder der Epidermis usw.) gleichen Einflüssen gegenüber zu erwarten; hierüber liegen zurzeit ebenfalls nur ganz verstreute Angaben vor.

Bei der physiologischen Beurteilung ist ferner gegenwärtig zu halten, dass alle Vorgänge degenerativer Art nicht Prozesse sui generis sind, sondern auch im normalen Verlauf des Zellenlebens sich abspielen, — nur in anderer Intensität, in Kombination mit bestimmten anderen Vorgängen, an Zellen anderer Art usw., als in denjenigen Fällen, die uns hier als pathologische interessieren.

Von einer wissenschaftlichen Erkenntnis einer degenerativen Veränderung kann selbstverständlich erst die Rede sein, wenn ihre kausale Erforschung gelungen ist, und die Bedingungen ermittelt sind, unter welchen sich die betreffenden Prozesse abspielen. — Nachfolgend gebe ich einige Belege für das Gesagte. —

Bei jeder Degeneration handelt es sich um den Ausfall oder die Abschwächung irgend welcher Funktionen. Wenn sich aber beispielsweise durch Sauerstoffentziehung oder durch Anwendung plasmolysierender Lösungen das Wachstum irgend welcher Zellen hemmen lässt, oder wenn z. B. durch die Behandlung mit anästhetischen Mitteln die Kernteilungsvorgänge aufgehalten werden (vergl. Andrews [1a]), so

liegen zunächst noch keine „Degenerationsvorgänge“ vor, da die Struktur der Zellen fürs erste noch normal bleibt, und Änderungen in der Struktur, die ursächlich mit dem Funktionsausfall zusammenhängen, zum Wesen der „Degeneration“ gehören. Ferner schliesst der Begriff in sich, dass es sich stets um Veränderungen lebendiger Materie handelt. Das Cytoplasma, der Zellkern, die Chromatophoren können degenerieren, — tote Substanz, wie die Zellmembran, Stärkekörner, die Vakuolenflüssigkeit können je nach ihrem physikalischen und chemischen Charakter sich lösen, zerfallen, neue chemische Eigenschaften annehmen u. s. f., aber nicht degenerieren.

Wir besprechen nach diesen Vorbemerkungen der Reihe nach einige degenerative Veränderungen des Cytoplasmas, des Zellkernes und der Chromatophoren, sowie die Hypoplasie der letzteren, schliessen hieran einige Bemerkungen über pathologische Veränderungen der Zellwand und der Vakuole, soweit sie vom Standpunkt des Physiologen aus betrachtet irgend wie mit degenerativen Veränderungen der lebenden Zellenanteile verglichen werden können, und schliessen mit gewissen degenerativen Veränderungen, die gewöhnlich das Zellenbild als Ganzes zu verändern imstande sind.

Vakuolige Degeneration des Cytoplasmas. — Dass in irgend welchen lebendigen Zellenbestandteilen durch endosmotische Aufnahme von Wasser sich Blasen oder Vakuolen bilden, gehört zu den verbreitetsten Degenerationserscheinungen. Die vakuolige Degeneration des Cytoplasmas im besonderen ist eine allen Mikroskopikern wohlbekannte Erscheinung; lässt man lebende Zellen längere Zeit zwischen Objektträger und Deckglas in Wasser liegen, so findet man oft einige Zellen, deren Cytoplasma wenigstens stellenweise schaumige Struktur angenommen hat; der Aufenthalt im Wasser genügt, um diese Art der Degeneration herbeizuführen. Viele Zellen sind resistenter und bilden die gleichen schaumartigen Strukturbilder unter gleichzeitigem Schwund des Cytoplasmas erst bei langdauerndem Hunger aus; der Häufigkeit der Erscheinung entspricht die wiederholte Schilderung der Vorgänge bei den Autoren. Auf die alten Angaben von Nägeli und Hofmeister, auf Pfeffers (107) Angaben und die Schilderungen Strasburgers (135), Bertholds (7a) und Schwarz' (125) geht Went (153) näher ein; auf seine Literaturübersicht sei hier verwiesen.

Die der Beobachtung so leicht zugängliche vakuolige Degeneration des Cytoplasmas gibt uns wieder Veranlassung, zu betonen, dass gleiche Arten der Zellendegeneration durch ganz verschiedene Mittel herbeigeführt werden können. Wir erwähnten die Vakuolenbildung als Folge

des Hungers, Klemm (50) erhielt Vakuolisation nach elektrischer Reizung und nach Behandlung mit Alkalien, Němec (94) beobachtete Ähnliches nach Verwundung u. dergl. m. In neuester Zeit hat Degen (13) in einer ausführlichen Studie die Frage nach der Entstehung der Schaumstruktur des Cytoplasmas wieder aufgenommen und namentlich auch die Vorgänge, die eine solche erzeugen, eingehender als Klemm (a. a. O.) analysiert. Wenn nach Behandlung mit Alkali Vakuolisation eintritt, so handelt es sich um die Bildung kleiner Lösungsvakuolen, die sich um die im Cytoplasma nach Alkalieinwirkung ausgefallenen Niederschlagspartikelchen bilden. „Dass auch ohne Auswaschen schon Waben entstehen, ist so zu erklären, dass die geringen Mengen der Basis entweder verbraucht werden . . . oder dass die Gefällsel schon in ganz dünner Lauge löslich sind. Je höher wir die Alkalikonzentrationen nehmen, desto langsamer, schlechter und unvollkommener treten die Waben auf, weil grössere Mengen nicht so leicht paralysiert werden können, zudem können die Gefällsel in diesem Fall auch resistenter sein.“ Über die verschiedenen chemischen Agentien, bei deren Einwirkung Degen Schaumstruktur auftreten sah, vergleiche man das Original. — Lösliche Niederschlagspartikel, die bei genügender Wasserversorgung der Zelle durch Lösungsvakuolen ersetzt werden, entstehen offenbar auch dann, wenn durch Wasserentzug die im Cytoplasma vorliegenden Lösungen bis zur Grenze ihrer Sättigung eingeengt werden. Němec erhielt durch Plasmolyse zunächst Niederschläge und hiernach Bildung von kleinen Vakuolen im Cytoplasma (93).

Degen (13) stellt ferner fest, dass Vakuolisation auch nach Einwirkung verschiedenartiger physikalischer Agentien eintritt, so nach Dekonzentration der umgebenden Lösung und bei mechanischem Druck. Dabei handelt es sich wohl in erster Linie um Entmischungsvorgänge. Eine befriedigende Analyse dieser Prozesse ist bisher noch nicht gegeben worden.

Körnige Degeneration des Cytoplasmas. — Dass sich im Cytoplasma anormale Granula oder Niederschlagspartikel anderer Art bilden, ist eine sehr häufige Erscheinung, die vornehmlich dann eintritt, wenn durch Zusatz fremder Substanzen zum umgebenden Medium in der Zelle unlösliche Verbindungen entstehen, die als Niederschlag ausfallen müssen, oder wenn durch Wasserentziehung die im Cytoplasma enthaltenen Lösungen zu konzentriert werden und ein Teil der gelösten Substanzen schliesslich ausfällt. Berthold (7a S. 67) macht darauf aufmerksam, dass im Plasma auch übersättigte Lösungen vorkommen können, aus welchen schon bei Erschütterungen Niederschläge ausfallen können.

Besonders eingehend hat sich mit den in Eiweisslösungen ent-

stehenden Niederschlägen, ihren Formen und den Bedingungen ihrer Entstehung A. Fischer (17a) beschäftigt, den insbesondere die Wirkungen der üblichen Fixierungsflüssigkeiten interessieren. Niederschläge entstehen aber nicht nur in abgetöteten Zellen und leblosen Eiweisslösungen, sondern ebenso auch im lebendigen Cytoplasma: Von den Granulationen, die Degen erzielte, war soeben die Rede (13). Über die nach Behandlung mit Säure in den Zellen ausfallenden Granula äussert sich Klemm (48). Auf die Analyse dieser Vorgänge, die Berthold in seinen „Studien über Protoplasmamechanik" gegeben hat, sei hier nachdrücklich verwiesen (7a, S. 64 ff.).

Eine besondere Form der körnigen Degeneration des Cytoplasmas liegt bei der Entstehung sog. extranukleärer Nukleolen vor, deren Bildung Němec (92) eingehend studiert hat. Diese im Cytoplasma liegenden Niederschlagspartikel entstehen durch Temperaturerniedrigung — niemals bei Temperaturerhöhung — unter dem Einfluss der Verwundung, beim Welken und Plasmolysieren, sowie bei Behandlung mit Giften (Benzin, Äther). Damit stimmen die Angaben von Demoor (14), Hottes (vgl. Strasburger [137, S. 127] und Schrammen [121]) überein, welche im Plasma unter dem Einfluss niedriger Temperaturen nukleolenartige Granula ausfallen sahen. Auch im Vakuolensaft entstehen bei Temperaturerniedrigung (s. u.) Niederschläge in Kristallform, da die in der Vakuole reichlich gelösten Stoffe in der Kälte zum Teil ausfallen müssen; vielleicht handelt es sich auch bei den im Cytoplasma liegenden Niederschlägen um Stoffe, die aus der abgekühlten übersättigten Lösung ausfallen, ohne dass besondere chemische Umsetzungen dabei im Spiele wären.

Von den Granulationen, die Němec bei Plasmolyse im Cytoplasma ausfallen sah, war bereits vorhin die Rede.

Der körnigen Degeneration des Cytoplasmas einigermassen vergleichbar ist die Umwandlung des Cytoplasmas in eine feste amorphe Masse, bei deren Bildung es auch zum gleichzeitigen Ausfallen kleiner Kristalle kommen kann, wie ich sie bei verwundeten Bryopsis-Zellschläuchen beobachten konnte (61). Beim Durchschneiden von Bryopsis-Zellen sieht man zuweilen am Wundende das Plasma zu einem festen Pfropf erstarren, in dem manchmal während der mikroskopischen Beobachtung kleine Kriställchen heranwachsen. Meine gleichzeitigen Angaben über eine andere, vermeintliche Degenerationserscheinung sind von Noll (99) widerlegt worden.

Fettige Degeneration, Glykogendegeneration, zellulosige Degeneration des Cytoplasmas. — Dass die Zellen sich mit Fetttropfen füllen, ist eine — zumal bei Pilzen — oft beobachtete Erscheinung, bei der es sich wahrscheinlich um einen degenerativen Vor-

gang handelt. — Bei Pilzen beobachtete ferner Iwanoff (40) unter abnormalen Kulturbedingungen eine übermässige Anhäufung von Glykogen; der Autor spricht von einer Glykogendegeneration.

Für die zellulosige Degeneration des Cytoplasmas lassen sich zurzeit ebenfalls nur wenige Beispiele anführen. Die wichtigsten sind wohl folgende. Nawaschin (87) stellte fest, dass in den von Plasmodiophora Brassicae infizierten Zellen der bekannten, ganz unrechtmässig mit den Karzinombildungen des Menschen verglichenen Kohlhernie in späten Stadien gewisse Plasmalamellen, die vielleicht vordem Membranen der Vakuolen waren, nach degenerativer Veränderung dieselben Reaktionen geben wie die Zellulosemembranen. Auch Nolls Beobachtungen (98) an künstlich kultivierten Bryopsisschläuchen, deren Lumen von pathologischen Zellulosebälkchen durchsetzt erscheint, legen den Gedanken an zellulosige Degeneration des Cytoplasmas nahe. Schliesslich verweise ich noch auf den Befund von Krabbe (58) an Bastfasern, deren Lumina regelmässig abwechselnd Erweiterungen und Einschnürungen zeigen; die in den Erweiterungen liegenden Plasmamassen umkapseln sich mit Zellulose, wobei statt der einfachen Membrankappen auch unförmliche Zellulosemassen zur Ausbildung kommen können. „Die Grenze zwischen Protoplasma und Zellulose ist in solchen Fällen nicht selten eine verschwommene, man hat den Eindruck, als ob das Protoplasma stellenweise zu Zellulose gleichsam erstarrt sei" (a. a. O. S. 420).

Ob wir ein Recht haben, auch die z. B. in alternden Siebröhren auf den Siebplatten gebildeten, chemisch der Zellulose nahestehenden „Kallus"-Massen, sowie die in alternden Haaren sich bildenden, von E. Schmidt (nach Strasburger [136, S. 139]) studierten „Füllmassen" als Degenerationsprodukt des Cytoplasmas aufzufassen, muss unentschieden bleiben.

Vakuolige Degeneration des Kerns. — Klemm (48) hat gezeigt, dass unter dem Einfluss desorganisierender Agentien der Kern im wesentlichen dieselben Veränderungen erfährt, wie das Cytoplasma, der vakuoligen Degeneration des Cytoplasmas entspricht eine ebensolche des Zellkerns. Ein besonders starkes Anschwellen des Kerns beobachtete Klemm nach elektrischer Reizung; der Kern (Haare von Tradescantia virginica) schwillt auf mehr als das Anderthalbfache seines normalen Durchmessers an und fällt dann plötzlich zusammen. Vakuolisation des Kerns wurde ferner beobachtet bei Einwirkung von Alkalien.

Auch bei den älteren Autoren wie Sachs (117, S. 88) und Fr. Schwarz (125, S. 90) finden sich bereits einige Angaben über vakuolig degenerierte Zellkerne. Sachs sah z. B. in angeschnittenen Zellen unter

dem Einfluss des eindringenden Wassers die Kerne vakuolig werden. — Von den meist sehr kurzen Mitteilungen und Hinweisen in der neuesten Literatur erwähne ich nur folgende.

Němec teilt mit (92), dass unter dem Einfluss wasserentziehender Mittel (3% KNO_3) sich Vakuolen im Kerne bilden (Spirogyra, Vegetationspunkte verschiedener Pflanzen), — wobei die Kerne meristematischer Zellen sich als empfindlicher erweisen, als die der Dauergewebe. Auch der Nukleolus wird vakuolig. Kommt er in die Vakuole des Kerns zu liegen, so kann er in dieser resorbiert werden. Bringt man zu den mit plasmolysierenden Mitteln behandelten Zellen wieder reines Wasser, so schwellen die Kerne stark auf; ihre „Returgeszenz" kann so weit gehen, dass sie schliesslich platzen. Bleibt ihre Membran erhalten, so geht ihre Grösse später allmählich wieder bis aufs Normalmass zurück.

Vakuolig werden ferner die Kerne nach Matruchot und Molliard (74—76) unter dem Einfluss des Frostes. Es finden Entmischungsvorgänge statt, die zur Bildung von Saftblasen im Kern führen, derart, dass das Chromatin in verschiedenartige Zwangsformen gebracht werden kann, — oder die Wasserausscheidung erfolgt nach aussen, sodass die Kerne schrumpfen. Dieselben Erscheinungen beobachteten Matruchot und Molliard nach Plasmolyse und beim Welken der Pflanzen. — Vakuolig werden die Kerne auch nach Schädigungen anderer Art, nach Paratore (103, 104) in den nach Bakterieninfektion entstandenen Wurzelknöllchen der Leguminosen u. dgl. m.

Weitere Mitteilungen über vakuolige Kerne bei Went (153), Klebs (44, S. 254), der in den Vakuolen der Kerne (Flagellaten) unregelmässige Massen fand, und anderen Autoren.

Ich möchte an dieser Stelle auf eine wichtige Beobachtung von Klebs (44, S. 254) hinweisen, der den Zellkern von Euglenen ähnlich wie im Wasser auch bei mechanischem Druck vorübergehend quellen und homogen werden sah; seine Struktur verschwindet fast ganz — „nach Aufhebung des Druckes kehrt die Struktur wieder zurück, die Euglene lebt normal weiter". Vielleicht liegt in diesen Fällen eine vorübergehende Lösung des Chromatins vor. Diese Möglichkeit wäre auch bei Beurteilung mancher von denjenigen Fällen zu erwägen, in welchen das Chromatin dauernd schwindet, — Beispiele hierfür werden später zu geben sein.

Platzen der Zellkerne. — Die Erscheinung ist in der Literatur verschiedene Male erwähnt zu finden. Němec (92) brachte die Kerne nicht nur durch abnormale Wasseraufnahme nach vorangegangener Plasmolyse zum Platzen (s. o. im vorangehenden Abschnitt), sondern auch durch starke Chloroformierung (Němec [95]). v. Guttenberg (29)

sah bei Capsella bursa pastoris nach Infektion durch Cystopus und bei Zea Mays nach Infektion durch Ustilago Maydis in den Zellen der Pilzgallen die Kerne vielfach platzen.

Schwund des Chromatins und der Nukleolarsubstanz im Kern. — Verschiedene Autoren haben beobachtet, dass bei schlechter Ernährung das Chromatin in den Zellkernen abnimmt (Fr. Schwarz 125 S. 85, Lavdowsky 68); erneute Prüfung der Frage nach diesem Zusammenhang wäre vielleicht nicht überflüssig. Fairchild (17) gibt an, dass in isolierten Plasmaballen aus Valonia-Zellen die Kerne sehr chromatinarm sind und keine Nukleolen enthalten. Letztere verkleinern sich nach Zacharias (158) bei Galanthus in alternden Kernen, desgleichen bei verdunkelten, hungernden Exemplaren. Über den Einfluss der Temperatur äussert sich Schrammen (121), nach dessen Beobachtungen Beziehungen zwischen Chromatin und Nukleolarsubstanz bestehen: bei niederen Temperaturen sind die Kerne arm an Chromatin, enthalten aber grosse Nukleolen, während umgekehrt bei erhöhter Temperatur die Nukleolen schwinden und der Chromatingehalt steigt; das Chromatin schwindet nach Molliard und Matruchot (73) unter dem Einfluss der Gärung in den Zellen; geringen Chromatingehalt, abgesehen von anderen Störungen, beobachtete Körnicke (54) nach Einwirkung von Röntgen- oder Radiumstrahlen usw. v. Guttenberg (29) gibt an, dass nach Infektion durch Ustilago Maydis in deformirten Kernen von Zea Mays überhaupt kein Chromatingehalt nachweisbar ist, chromatinarm sind die Kerne von Adoxa nach Infektion durch Puccinia Adoxae.

Von kernlosen Zellen und den an solchen auftretenden Degenerationserscheinungen wird später die Rede sein (S. 421).

Körnige Degeneration des Zellkerns. — Über diese Art der Kerndegeneration liegen nur wenige Angaben in der Literatur vor. So gibt Klemm (48) an, dass dieselben Reizmittel, welche das Cytoplasma körnig werden lassen, auch den Kern in gleichem Sinne beeinflussen. Granuliert erscheint der Kern besonders nach der Einwirkung von Säuren.

Als Degenerationsart sui generis ist die von v. Guttenberg (29) in den Zellen von Alnus incana nach Infektion durch Exoascus amentorum beobachtete zu erwähnen: die Kerne verwandeln sich in eine die Zelle fächernde Querplatte.

Schwund der Chromatophoren. — Das Zurückgehen der Chromatophoren, insbesondere der Chloroplasten, lässt sich an alten, schlecht ernährten Algenkulturen hervorragend gut beobachten. Es handelt sich dabei um Degenerationserscheinungen an teilungsfähigen Zellen, an welchen der Schwund der Zellenorgane von einer Zellengeneration zur anderen immer auffälliger wird. Allen Botanikern wohlbekannt

ist das Aussehen alter Konjugatenkulturen; die Spirogyrazellen enthalten schliesslich nicht mehr eng gewundene, in flachen Spiralwindungen liegende dunkelgrüne Farbstoffbänder, sondern steil gewundene, schmale, sehr pigmentarme und äusserst dünne Chromatophoren. Ähnliches ist an alten Diatomeenkulturen, beim Züchten der zum Teil sehr widerstandsfähigen Rotalgen, deren Zellen schliesslich erst bei aufmerksamer Prüfung noch blasse, schmale Chromatophoren in sich erkennen lassen, und manchen anderen Objekten jederzeit leicht zu beobachten. Weitgehende Reduktion zeigen z. B. in künstlichen Kulturen die Chromatophoren von Mougeotia genuflexa; die grünen Platten reissen von oben her zuweilen immer tiefer ein, so dass schliesslich der Chromatophor in zwei parallel liegende grüne Streifchen sich zerlegt. Häufiger bleiben die Chromatophoren aber unzerrissen, sie bestehen in schlecht ernährten Zellen aus einer ganz kleinen zentralen Platte, die nach den beiden Enden der Zelle je zwei sehr feine, pseudopodienartige Ausläufer entsendet. Oft genug zerreisst auch die mittlere Platte noch, so dass sie einmal oder mehrfach perforiert erscheint.

Dass die grossen Chromatophoren der Konjugaten bei weitgehender Degeneration schliesslich farblos werden, habe ich nicht beobachten können. An anderen Objekten kann man auch diese Veränderung noch eintreten sehen; Haberlandt (34) schildert die Veränderungen der Chlorophyllkörner in isolierten Zellen grüner Gewebe von höheren Planzen; die Chlorophyllkörner werden immer kleiner und blasser und schliesslich leukoplastenartig. Ähnlicher Erscheinungen wird später bei Besprechung der „hydropischen“ Degeneration der Zellen zu gedenken sein. — In den isolierten Zellen von Eichhornia werden nach Haberlandt nur die Chlorophyllkörner, welche keine Stärkeeinschlüsse enthalten, gelb und klein; die stärkehaltigen bleiben normal.

In den angeführten Beispielen handelt es sich um schlecht ernährte Exemplare, um quantitativ unzulängliche Ernährung als Degenerationsursache. Besonders zu erwähnen ist die von Zumstein (161) an Euglena gracilis beobachtete Erscheinung, dass die Chloroplasten der Flagellate bei Ernährung mit Zucker rückgebildet werden, so dass schliesslich farblose Organismen in der Kultur vorliegen, die aber wieder grün werden oder grüne Nachkommen erzeugen, wenn man sie aus der Zuckerlösung in eine Solution anorganischer Salze überträgt. — Ähnliche Erscheinungen liegen bei den „apochlorotisch“ gewordenen Diatomeen vor, die keine braunen Chromatophoren mehr enthalten[1]. Wegen einschlägiger Literatur vergleiche auch Benecke (7).

Von grossem Einfluss auf Bau und Leben der Chromatophoren

[1]) Weitere Beispiele und Literaturangaben bei Küster (62, S. 37).

ist ferner das Licht. Molisch (82) teilte unlängst die Namen einiger Pflanzen mit (Aloë latifolia, A. umbellata, A. virens, A. soccotrina, A. commutata, Selaginella Pervilli, S. Wallichii), deren grüne Farbe sich unter dem Einfluss starker Belichtung (im Freien) in Rot verwandelt; die Verfärbung lässt sich aber wieder rückgängig machen, wenn die Pflanzen an minder hellbeleuchtete Lokalitäten verbracht werden. Nähere Untersuchung würde die Frage verdienen, ob bei den von Stöhr geprüften Fällen der Chlorophyllverbreitung in Epidermiszellen (134) Besonnung eine Rückbildung des grünen Pigmentes und nachfolgender Aufenthalt an schattigen Stellen ein Neuergrünen der Chromatophoren zur Folge hat. — Bei der Zerstörung des Chlorophylls durch Besonnung — man vergleiche beispielsweise die älteren Arbeiten von Pringsheim (113), Wiesner (155) u. a. — geht im allgemeinen nicht nur das Pigment verloren, sondern auch das lebendige farbstofftragende Stroma zu grunde. Gegen Licht empfindliche Grünalgen, wie die dunkelgrüne Bryopsis werden schon bei ½ oder einer Stunde Besonnung völlig farblos.

Beachtenswerte Degenerationserscheinungen an Chromatophoren erzielte Klebs (46) durch Anwendung bestimmter chemischer Stoffe. In den Zellen der Blätter von Funaria hygrometrica verkleinern sich die Chlorophyllkörner infolge Kultur in Rohrzucker (20—25 %) plus 0,05 chromsauren Kali und nehmen einen rötlichen Ton an. Gewöhnt man die Versuchsobjekte wieder an den Aufenthalt in reinem Wasser, so werden die gelbroten Chloroplasten wieder grün, ohne ihre ursprüngliche Grösse wieder zu erreichen. Ist die Reduktion der Chlorophyllkörner aber zu weit vorgeschritten, so dass nur kleine rote Pünktchen — wohl Karotintröpfchen — noch übrig sind, so tritt keine Regeneration mehr ein. Ähnliche weitgehende Rückbildungserscheinungen beobachtete Klebs auch an den Chloroplasten von Elodea.

Überreste von Chloroplasten liegen wohl auch bei dem von Klebs (44, S. 269) in schlecht ernährten Flagellatenzellen gefundenen „roten Öl" vor, das vielleicht dem Karotingehalt der zerstörten Chloroplasten entspricht. Klebs fand das rote Öl auch in Euglenen, die von Chytridien befallen worden waren, durch welche zuerst die Chloroplasten zerstört werden.

Die Degeneration der Chloroplasten bei der herbstlichen Verfärbung grünen Laubes übergehen wir, da es sich bei ihr um physiologische Vorgänge handelt. Näheres z. B. bei Kohl (55a).

Vakuolige Degeneration der Chromatophoren. Die auffallendste Veränderung, welche Chromatophoren, insbesondere Chloroplasten erfahren können, ist die vakuolige Degeneration. Als gute Untersuchungsobjekte empfehlen sich auch hier wiederum die grossen

Chloroplasten der Konjugaten, insbesondere der Spirogyren. Man findet unter diesen zuweilen [1]) degenerierte Zellen, deren Chlorophyllbänder ganz und gar oder wenigstens streckenweise ihre normale Form verloren haben und zu grossen grünen Blasen geworden sind; es handelt sich um die Bildung sehr grosser Vakuolen innerhalb der Chloroplasten, welche diesen unförmlich aufblähen, und gleichzeitig um merklichen Schwund der Chromatophorensubstanz. In vorgeschrittenen Fällen sind die grünen Spiralbänder zur Unkenntlichkeit deformiert und durch eine Art grünen Schaumes ersetzt, der aus drei, vier grossen, polyedrisch aneinanderliegenden, oder auch aus mehr Blasen besteht. Die Spirogyrazellen, deren Chromatophoren sich vakuolig degeneriert zeigen, sind keineswegs tot, ihr Plasmabelag ist zwar sehr spärlich, kann aber durch Plasmolyse leicht sichtbar gemacht werden; nach Zusatz von wasserentziehenden Mitteln (Zuckerlösung) schrumpft auch der Chromatophor, die grünen Blasen legen sich in knitterige Falten; durch Zusatz von Wasser lässt sich der Prozess wieder rückgängig machen, die grünen Blasen schwellen wieder und fusionieren dabei gelegentlich miteinander; allzu schnelle Wasseraufnahme bringt aber das seltsame Gebilde zum Platzen und die ganze Zelle zum Sterben. — Der vakuoligen Degeneration der Chromatophoren gehen offenbar besondere chemische Umsetzungen in ihnen voraus, die auf osmotischem Wege ansehnliche Quanten der umgebenden Flüssigkeit in die Chromatophoren hineinströmen lässt. Dass vakuolig degenerierte Chloroplasten noch einmal normal werden können, scheint wenig wahrscheinlich.

In unserm zweiten Beispiel handelt es sich um Chromatophoren, deren vakuolige Degeneration als rapid vorübereilende Phase ihrem eigenen Tode und dem der Zellen unmittelbar vorausgeht; man kann sie fast immer beobachten, wenn in irgendwelchen chlorophyllhaltigen Gewebsschnitten das umgebende Wasser zum Inhalt angeschnittener Zellen Zutritt hat: Die Chlorophyllkörner schwellen plötzlich sehr an, ihr Durchmesser steigt bis über das Doppelte seiner normalen Ausdehnung; dabei füllt den grössten Teil der Chlorophyllblase eine klare Vakuole, die von einer farblosen Haut umspannt ist, und der an einer Seite der grüne Bestandteil des Korns als bikonvexe Masse oder als unregelmässig umgrenzte Scholle angelagert erscheint, — oder seltener liegt die Vakuole in der Mitte und an zwei Seiten liegen ihr kugelkalottenartig die grünen Bestandteile auf, die sehr stark granuliert geworden sind, — in noch anderen Fällen finden sich mehrere kleinere Vakuolen in jedem Korn (vgl. A. Meyer [78], Küster [63a]).

---

1) Ich erhielt stets zahlreiche Zellen mit vakuolig degenerierten Chloroplasten durch Kultur der Spirogyren in dünnem Hafermehlkleister. Vielleicht handelt es sich um dieselben Deformationen, die Klebs (46, S. 557) beiläufig erwähnt.

Ältere Angaben über vakuolige Degeneration der Chlorophyllkörner bei Hofmeister (38, S. 369), der auch das Platzen der Chloroplasten beobachten konnte, und bei Nägeli und Schwendener (S. 550), welche auf ihren Figuren die Verteilung von grüner Substanz und farblosem Saft innerhalb des umspannenden Häutchens darstellen.

Physiologische Erwägungen über die Vakuolen der Chloroplasten bei Went (153).

Fettige Degeneration der Chromatophoren. — Ob man auch von einer fettigen Degeneration der Chromatophoren, insbesondere der Chlorophyllkörner sprechen darf, mag noch dahingestellt bleiben. Tatsache ist, dass sich in alternden Chromatophoren Öleinschlüsse finden (vgl. Haberlandt [33, S. 239]). Vermutungen über fettige Degeneration der Chlorophyllkörner (nach Beobachtungen an Kentia) äussert Laurent (67b).

Ob den von Rosanoff beobachteten Streifungen, die in absterbenden Chloroplasten von Bryopsis sichtbar werden (vgl. Hofmeister [38, S. 369], auch Schmitz [120, S. 31]) und ähnlichen Strukturänderungen Vakuolenbildung oder Niederschlag unlöslicher Substanzen zugrunde liegt, ist unentschieden zu lassen. Dasselbe gilt für die eigenartigen von Klebs (44, S. 266, 267) beobachteten Streifungen, die an den Chloroplasten von Euglena deses unter der Einwirkung von mechanischem Druck sichtbar werden und beim Nachlassen des Druckes wieder verschwinden.

Hypoplasie der Chromatophoren. — Bekanntlich sind auch die oberirdischen Teile assimilationsfähiger Pflanzen nicht in allen Geweben mit Chlorophyllkörnern ausgestattet; vor allem fehlen diese den Zellen der Sprossvegetationspunkte. Erst später, wenn die Abkömmlinge dieser Meristeme sich differenzieren, treten in den Zellen mancher Gewebsarten Chlorophyllträger auf. Wir nehmen an, dass in den farblosen Zellen der Meristeme die Chromatophoren zwar vorhanden sind, aber nur in Form kleiner, farbloser „Leukoplasten" die unter geeigneten Entwickelungsbedingungen heranwachsen und ergrünen und zu typischen Chlorophyllkörnern (Chloroplasten) werden können. Dasselbe gilt für die Entwickelung grüner Pflanzen aus farblosen Samen usw. Unter bestimmten Bedingungen sieht man nun die Umbildung der Leukoplasten zu typischen Chloroplasten ausbleiben; z. B. bei Kultur der Versuchspflanzen im Dunkeln. Es entwickeln sich meist zwar auch unabhängig vom Licht farbige Chromatophoren, aber sie bleiben klein und gelb und sind wenig zahlreich, in noch anderen Fällen bleibt eine Färbung so gut wie ganz aus und die „etiolierten" Pflanzen erscheinen dann nahezu farblos. Eine ähnliche Hypoplasie der Chromatophoren tritt ein bei Kultur ohne Eisen, die zur „Chlorose" d. h. Produktion blasser, gelber Pflanzenteile

führt, ferner nach Infektion durch Parasiten, zumal durch Pilze, die ebenfalls die Ausbildung der Chloroplasten ganz oder fast ganz hemmen können. Auch in den Gallen tierischen Ursprunges bleibt der Chlorophyllgehalt der Zellen fast immer sehr ärmlich. Bei den weissgescheckten, „panachierten“ Pflanzen bleiben die Zellen mancher Blattstellen chromophyllfrei oder chlorophyllarm; die Ätiologie der Erscheinung ist trotz eingehender Untersuchungen, die neuerdings ihr gewidmet wurden (Pantanelli [102]), noch nicht hinreichend geklärt. — Im wesentlichen handelt es sich bei der Hypoplasie der Chromatophoren um ähnliche Erscheinungen, wie bei den geschilderten Fällen.

Über die Chemie des Farbstoffes etiolierter Gewächse vergleiche man besonders Czapek (8a, Bd. I, S. 465).

Wichtig ist, dass dann, wenn die Hemmnisse, welche die Entwickelung der Chromatophoren aufgehalten haben, beseitigt werden, diese noch im Sinne der normalen Entwickelung sich verändern können: Chlorotische Pflanzen ergrünen nach Zusatz von Eisen, desgleichen etiolierte Pflanzen, wenn sie aus dem Dunkeln ans Licht gebracht werden (neuerdings Untersuchungen von Kühlhorn [60]), die einen schnell, manche andere (Sempervivum) nur sehr langsam oder fast gar nicht. Eingehende Studien über manche sich hier anschliessende Fragen wären sehr erwünscht.

Weitere Beispiele für Hypoplasie der Chromatophoren führen uns zu den Erscheinungen der schon erwähnten Panachure. Weissgescheckte Blätter entstehen z. B. bei Lonicera brachypoda nach Pantanelli (102), unter dem Einfluss besonders intensiver Belichtung; Molisch (81) machte mit einer Kohlvarietät bekannt, deren Blätter bei niedriger Temperatur panachiert ausfallen u. dgl. m. Der Panachure vergleichbar sind die Symptome der Mosaikkrankheit, die z. B. am Tabak auftritt und bei welcher Stoffwechselprodukte der Pflanze es zu sein scheinen, welche die Entwickelung der Chromatophoren ungünstig beeinflussen (vgl. auch Hunger [39a] und die von ihm zitierte Literatur).

Veränderungen der Vakuole. — Auf Veränderungen in der Lage und der Form der Vakuole wird später zurückzukommen sein; als vergleichbar mit den degenerativen Veränderungen der plasmatischen Zellenanteile, — insofern sie mit diesen häufig zeitlich und ursächlich verbunden erscheinen — erwähnen wir hier einige der verschiedenen Fälle von Vakuolentrübung. Bei Bildung von Niederschlägen im Vakuolensaft spielt der in ihnen enthaltene Gerbstoff eine grosse Rolle; bei Zuführung vieler fremder Stoffe verbinden sich diese mit ihm vielfach zu unlöslichen Niederschlägen (vergl. Pfeffer [108], de Vries [149], Klemm [58 und 49, daselbst auch weitere Literaturangaben], — auch Katic [43] u. a.). Ausfallen von Anthocyankri-

stallen bei niederen Temperaturen beobachtete Molisch in den Zellen des Rotkohls (83). — Gerüstige Ausfällungen im Zellsaft erhielten Flemming und Berthold (7a, S. 61).

Armut an Kristallen. — Die kristallförmigen Niederschläge von oxalsaurem Kalzium sind bei etiolierten Pflanzen spärlicher als bei normalen (Rauwenhoff [115]); nach Schimper (118) sind die nicht grünen Teile panachierter Pflanzen ärmer an Kristallen als die grünen; nach Infektion durch Pilze und Gallentiere bleibt ebenfalls die Kristallbildung spärlich (z. B. Wakker [150], Küster [62, S. 40] u. dergl. m.).

Pathologische Veränderungen der Membran. — Diese finden vor allem in den chemischen Wandlungen der Membransubstanz ihren Ausdruck. An Wundflächen zeigen sich oft die Membranen mit einem Stoff imprägniert, der mit Phlorogluzin und Salzsäure ebenso reagiert wie verholzte Membranen (Küster [62, S. 165], Devaux [16a]); nach Verwundung entstehen ferner, namentlich wenn es sich um innere Verletzungen der Gewebe handelt, an den die gewaltsam entstandenen Interzellularräume auskleidenden Zellen sog. „Schleimranken“ oder „Kutikularknötchen“, die meist tropfenartig der Membran aufsitzen; über ihre chemische Beschaffenheit ist noch nichts Endgültiges zu ermitteln gewesen. (Literatur habe ich (62) zusammengestellt, vergl. auch Solereder [129] usw.). Pathologische Verholzung der Membranen an sonst unveränderten Zellen tritt z. B. nach Infektion durch Blattläuse ein (Küster a. a. O. S. 64). Braune Stoffe, die zunächst die Mittellamelle, später die ganze Zellwand imprägnieren, nach Verwundung bei Farnen — u. dergl. m.

Lösung von Membranen tritt z. B. überall da ein, wo Bakterien, Pilzhyphen oder Pilzhaustorien in eine Zelle eindringen. Der Lösung geht oft eine Quellung der von den Hyphen getroffenen Stelle voraus. Magnus (69a) beschrieb Zellenfusion nach Infektion der Luzernewurzeln durch Urophlyctis Alfafae: benachbarte Zellen verschmelzen miteinander zu „Riesenzellen“, nachdem der Pilz fensterartige Durchbrechungen in die Querwände gelöst hat. — Die Erscheinungen der Membranverflüssigung und des Membranzerfalles, wie sie bei verschiedenartigen Zersetzungen des Holzes eintreten, sind Prozesse, die sich wohl nur an den Membranen toter Zellen abspielen; bei ihnen handelt es sich mehr um chemische als um zellenphysiologische Probleme. Näheres z. B. bei Sorauer (130, 2. Aufl. Bd. I S. 861), Frank (19, 2. Aufl. Bd. I S. 31, 43, 103 u. a.), R. Hartig (37) u. a. —

Betreffend Imprägnierungen der Membran lebender Zellen mit Anilinfarbstoffen, (Berliner Blau, Turnbulls Blau) siehe Pfeffer (108), Klebs (46), Noll (98) u. a., über Niederschläge in den Gallerthüllen lebender Algenzellen vergl. Klebs (45).

Hypoplasie der Membran. — Bei ungenügender Nahrungszufuhr, allzu schwacher Transpiration, bei Kultur im dunkeln, nach Infektion usw. erreicht die Membran vielfach nicht den normalen Grad ihrer Entwickelung, das Dickenwachstum wird früh sistiert, die Kutikula, welche die Epidermiszellen aussen überzieht, bleibt zart, charakteristische Leistenbildungen und sonstige Skulptur bleiben unentwickelt. Ferner können bestimmte chemische Umsetzungen, die normalerweise sich vollziehen, ausbleiben: nach Infektion durch Pilze bleiben manche Gewebe abnormalerweise unverholzt. Schliesslich können bestimmte Lösungsprozesse z. B. diejenigen, welche der Bildung der Gefässe naturnotwendig vorausgehen, ausbleiben: statt echter Gefässe kommen nur Tracheiden zur Ausbildung. Literatur in meiner „Pathologischen Pflanzenanatomie" S. 34 ff. — Bei Ödogonium sah Klebs (47, S. 288) unter abnormalen Ernährungsverhältnissen den für diese Gattung charakteristischen Zellulosering vor der Zellteilung sich nicht entwickeln; diese ging auch ohne die sonst regelmässig erfolgenden Vorbereitungen vor sich.

Hydropische Degeneration. — Von hydropischer Degeneration der Pflanzenzellen spreche ich mit Benützung eines Terminus des medizinischen Wortschatzes (Küster [65]) — in denjenigen Fällen, in welchen sich Schwund des Cytoplasmas, des Zellenkerns und der Chromatophoren mit beträchtlicher, oft ganz enormer Volumenzunahme der Zellen verbindet; die Membran hydropisch degenerierender Zellen erfährt starkes Flächenwachstum, der Wassergehalt der Zellen steigt ganz ausserordentlich, während der lebendige Zellenleib abmagert. Hydropisch degenerierende Zellen haben ihres starken Wachstums wegen, das schon des Membranwachstums wegen durchaus nicht als einfache, durch Wasseraufnahme bedingte Aufblähung aufgefasst werden darf, manches mit den Produkten echter, d. h. als „Überernährung" im ursprünglichen Sinn des Wortes zu deutender Hypertrophie gemeinsam; der Unterschied springt aber klar in die Augen, wenn man den Zelleninhalt prüft.

Durch die besagten Degenerationserscheinungen gekennzeichnet werden eine Reihe pathologischer Gewebsformen, die ich als „hyperhydrische" Gewebe zusammenfassend bezeichnet habe (62, S. 74), weil bei allen hierher gehörigen Abweichungen vom Normalen allzu starke Wasseraufnahme, Aufenthalt in allzu feuchter Luft usw. als Causa morbi in Betracht kommen. Bei sehr vielen Holzgewächsen wachsen die unter den Lentizellen liegenden Zellen zu langen, lose miteinander zusammenhängenden Schläuchen aus, die ein lockeres, weisses, aus hydropisch degenerierten Zellen bestehendes Häufchen bilden; man



Fig. 1.
Hydropische Degeneration der Rindenzellen der Goldjohannisbeere (Ribes aureum). Der Kork des Zweiges ist an mehreren Stellen gesprengt und in Form von Längsstreifen losgelöst worden. Hie und da rundliche Gewebehäufchen, welche Lentizellenwucherungen darstellen; daneben einige kleine Adventivwurzeln.

kann sie als Lentizellenwucherungen bezeichnen. Besonders kräftig fallen die Wucherungen bei Populus oder Salix aus. Erfahren die Rindenzellen ausgedehnter Strecken oder an allen Teilen des Zweiges die gleichen Veränderungen, so reisst der den Zweig auskleidende Kork hie und da in klaffenden Längsspalten auf und legt das aus hydropisch degenerierten Zellen gebildete, oft mehrere mm starke anormale Gewebe frei; seine einzelnen Zellen sind dabei so gross, dass sie an der Oberfläche des Gewebes einen deutlichen schneeigen, kristallinischen Glanz hervorrufen. Das bekannteste Beispiel für diese Erscheinung sind die „Rindenwucherungen“ der Goldjohannisbeere (Ribes aureum), die in Fig. 1 dargestellt sind. (Näheres bei Küster [62, S. 79]). Prinzipiell durchaus nicht von den Rindenwucherungen unterschieden sind die besonders von Sorauer, Küster und Dale (Literatur bei Küster [62, S. 83 ff.], vergl. auch Dale [10]) studierten Intumeszenzen; unter solchen versteht man kleine, scharf umschriebene, durch hydropische Degeneration der Zellen veränderte Gewebsstellen; dadurch, dass die einzelnen Zellen stark in die Länge wachsen, entstehen Gruppen von haarartigen farblosen Schläuchen; fast immer sind die oberflächlichen Gewebsschichten der betreffenden Organe unbeteiligt, so dass die so stark sich streckenden Zellen jene oberflächlichen auseinander sprengen müssen. Die Intumeszenzen treten hauptsächlich an jungen Zweigen und an Blättern, seltener an mehrjährigen Ästen, Blüten und Früchten auf. Den Habitus einer solchen Wucherung veranschaulicht Fig. 2.

Mit der Schilderung der „hyperhydrischen“ Wucherungen haben wir bereits den Mitteilungen des zweiten Abschnittes

(„Pathologie der Gewebe") vorgegriffen. Ihre Besprechung an dieser Stelle mag dadurch gerechtfertigt sein, dass die genannten Gewebe durch eine bestimmte Art der Zellendegeneration hervorragend gekennzeichnet werden.

Involutionsformen. — Die Involutionsformen der Zellen — am bekanntesten sind die der Essigbakterien und mancher pathogenen Mikroorganismen — unterscheiden sich durch ihre Grösse und die Unregelmässigkeit ihrer Form von entsprechenden normalen. Bei bestimmten Ernährungsstörungen versagen die regulativen Vorgänge,

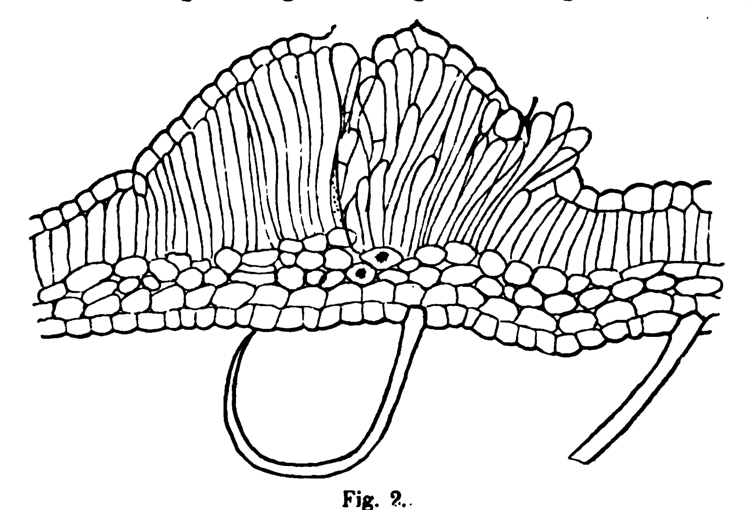


Fig. 2.

Hydropische Degeneration von Mesophyllzellen eines Acacia-Blattes. Die polsterartige Auftreibung kommt durch abnormale Vergrösserung der obersten Mesophyllzellenschicht zustande [1]).

welche in der normalen wachsenden Zelle Lokalisation und Richtung des Wachstums bestimmen, und es entstehen allerhand bizarr gestaltete, oft verzweigte Zellenriesen, deren Inhalt immer arm an Stoffen ist, und die schliesslich an Entkräftung zugrunde gehen. -- Auch bei Zellen anderer Art — bei Algen, Hefen usw. kann man von Involutionsformen sprechen, Literatur bei Küster (26, S. 126). Als Beispiel erwähne ich hier noch die von Klebs (47) in zitronensäure-haltigen Kulturmedien beobachteten Mukor-Riesenzellen.

2. Form- und Ortsveränderungen der Zellbestandteile.

Im vorliegenden Abschnitt werden wir Gelegenheit finden, noch manche pathologische Erscheinungen zur Sprache zu bringen, die mit

---

1) Diese und die folgenden Abbildungen sind in meiner „Pathologischen Pflanzenanatomie" — nach meinen Originalzeichnungen oder nach Figurenmaterial anderer Autoren — bereits zur Verwendung gekommen.

den im vorangehenden Kapitel behandelten degenerativen Prozessen irgend wie in Zusammenhang stehen, — daneben freilich auch andere Veränderungen in der Konfiguration des Zelleninhalts besprechen müssen, die in keiner Beziehung zu jenen stehen und zum Teil ebensogut als physiologisch wie als pathologisch bezeichnet werden können.

Formveränderungen, die nicht mit Massenzunahme verbunden sind, lassen sich im allgemeinen nur von den flüssigen Bestandteilen der Zelle — dem Cytoplasma, dem Zellkern, den Chromatophoren und Vakuolen — erwarten. Daraus, dass nicht nur das Cytoplasma eine Flüssigkeit ist, sondern auch der Zellkern und die Chromatophoren als suspendierte Tropfen aufzufassen sind, lassen sich schon einige Schlüsse auf die Art der bescheidenen Formveränderungen ziehen, die hier zu schildern sein werden. Bei den Ortsveränderungen wird für eben diese flüssigen Bestandteile die Möglichkeit eines aktiven Fliessens ebensosehr in Betracht kommen, wie die eines passiven Transportes, für die festen Bestandteile nur die letztere. Bei Besprechung der Ortsveränderungen wird ferner zu konstatieren sein, dass bei manchen es sich um Translokationen innerhalb der Zellen handelt, bei anderen um Beförderung über die Grenzen der Zellen hinaus. Die Lage und die Verteilung der Inhaltskörper in der normalen Zelle, sowie ihre Formen sind in den meisten Fällen so konstant, dass wir Abweichungen von den normalen Befunden auch dann zu den „pathologischen" Erscheinungen werden rechnen dürfen, wenn wir uns zurzeit über die Bedeutung dieser Abweichungen für das Leben der Zelle und die Funktionen ihrer Teile keine Rechenschaft geben können.

Cytoplasma.

Das Cytoplasma bildet in ausgewachsenen Zellen einen die Wand inwendig meist recht gleichmässig auskleidenden Belag. Wie unregelmässig seine Verteilung werden kann, wenn strömendes Plasma irgend wie gereizt wird, ist z. B. bei Klemm (50) nachzulesen.

Sehr wichtig sind die Formveränderungen, die sich dem Plasmaleib durch Behandlung mit wasserentziehenden, plasmolysierenden Mitteln aufnötigen lassen. Bei Behandlung mit 3—5 prozentiger KNO_3-Lösung, mit 20 prozentiger Rohrzuckerlösung usw. hebt sich der „Plasmaschlauch" von der Zellhaut ab und zieht sich im einfachsten Falle in der Mitte der Zelle zu einer Kugel zusammen, sehr oft aber bleibt an einigen Punkten das Plasma an der Zellwand haften, und der ganze Plasmaleib nimmt sternartig gelappte Form an. Den Einfluss der Plasmolyse auf die Lebenstätigkeit der Zelle — Plasmaströmung, Wachstum usw. — zu besprechen, ist hier nicht die Stelle. Öffnet man die Zelle durch

Anschneiden der Membran, so kann man die Protoplasten hervordrücken und in der plasmolysierenden Lösung aufbewahren (vergl. Went [153], af Klercker [51], Townsend [145]).

Wenn irgendwelche Gründe den gleichmässigen Verlauf der Plasmaabhebung stören, sieht man den Protoplasten sanduhrartig eingeschnürte Formen annehmen, — oder die Einschnürung geht noch weiter, so dass schliesslich mehrere selbständige oder höchstens durch feine Plasmafäden verbundene Plasmaballen in der Zelle liegen.

Ähnliche Formveränderungen, wie an plasmaumhäuteten Zellen lassen sich zuweilen auch an hautlosen Protoplasten beobachten, — vortrefflich an der marinen Flagellate Dunaliella (Teodorescu [140], Hamburger [36]), deren hautlose Zellen zusehends einschrumpfen, wenn man sie in einem unbedeckten Tropfen ihrer Kulturflüssigkeit beobachtet. Die langsam eindunstende Flüssigkeit entzieht ihnen Wasser, und der Plasmaleib sinkt sehr unregelmässig zusammen; hie und da bleiben spitze Vorsprünge stehen, so dass die Zelle der „Stechapfelform“ ähnlich wird. —

Wegen der Erscheinungen der abnormalen Plasmolyse, die an absterbenden Protoplasten erkennbar wird, sei auf de Vries' „Plasmolytische Studien“ (149, S. 567 ff.) verwiesen.

Wasserabgabe und Loslösung des Protoplasmas von seiner Wand kann auch auf anderem Wege als durch Behandlung mit hypertonischen Lösungen erzielt werden; durch verschiedene Mittel kann man den Plasmaleib zur Abgabe von Wasser und zur Kontraktion bringen; eine nähere Analyse der Vorgänge, die auch im normalen Zellenleben ihre Analoga haben, fehlt zurzeit noch. —

Weitere Formveränderungen hat erhöhte Wasseraufnahme seitens der Zelle zur Folge. Wasseraufnahme bedingt eine Erhöhung der Spannung, in welche der schwellende Protoplast die dehnbare Zellhaut bringt. Schliesslich kann diese zerreissen, und es können grössere oder geringere Mengen des lebendigen Inhaltes dabei durch die Wunde herausgepresst werden. A. Fischer nennt den Vorgang der Zellenexplosion und Plasmaejakulation „Plasmoptyse“ (vergl. ausser Klemm [50] besonders A. Fischer [17a und b] und Pantanelli [101], daselbst weitere Literaturnachweise). Geeignete Objekte zum Studium der Plasmoptyse sind zartwandige Siphoneen, ebensolche Rotalgen (z. B. Bornetia), Pollenkörner und Pollenschläuche, Bakterien usw. (Über letztere vergleiche auch A. Meyer [78a und b]).

Von Ortsveränderungen kann beim Cytoplasma nur insofern die Rede sein, als es unter bestimmten Umständen zu unregelmässigen Aufstauungen infolge irgendwelcher Störungen in der Plasmaströmung kommen kann (vergl. Klemm [50]). Wie Temperatur, Atmungsver-

hältnisse, Gifte usw. auf die Strömung wirken, ist oft geprüft worden, soll hier aber nicht behandelt werden.

Dass die Plasmaströmung durch Wundreiz ausgelöst oder doch wenigstens stark beschleunigt wird, ist schon seit Frank (18) und Velten (147) bekannt. Von anderen Arbeiten erwähnen wir die von Kretschmar (59), nach dessen Untersuchungen, z. B. in Vallisneria der Wundreiz durch die ganze Pflanze bis in die Wurzeln fortgeleitet wird und überall in den Zellen das Plasma zur Strömung anregen kann, wenn die Leitbündel verletzt worden sind. Später beruhigt sich die Strömung in den von der Wunde entfernten Teilen wieder und bleibt nur noch in deren nächster Nachbarschaft wahrnehmbar. Weiterhin sei erwähnt, dass es neuerdings gelungen ist, durch osmotische Beeinflussung und Behandlung mit wasserentziehenden Mitteln die Bewegung in Richtung und Intensität zu beeinflussen (Ternetz [141], Schröter [123]). (Bei diesen Autoron auch reichliche Literaturnachweise.)

Einseitige Ansammlungen von Cytoplasma sind eine häufige Folge der Verwundung. Gewaltsame Verschiebungen und Anhäufungen des Cytoplasmas lassen sich mit Hilfe der Zentrifuge erreichen (Andrews [1]). Bei manchen Objekten wird der Status quo ante binnen weniger Minuten wieder hergestellt (Küster [67]).

Kern.

Änderungen der Form des Zellkernes können auf sehr verschiedene Weise zustande kommen.

Wegen der Zwangsformen, die bei reichlicher Füllung der Zellen mit Stärkekörnern oder dergleichen der Kern annimmt, verweise ich auf Zimmermann (159, S. 14) und die von ihm zitierte Literatur. Darüber, dass sich Zellkerne bei mechanischen Insulten fadenähnlich ausziehen lassen, vergleiche man Berthold (7a, S. 48) und Haberlandt (31, S. 125).

Komplizierter sind die Formveränderungen, die durch Änderungen in der Oberflächenspannung herbeigeführt werden. Gelappte Formen werden als Alterserscheinung angegeben (Zimmermann [159], S. 13), Kohl (55) beobachtete amöboide Kernformen nach Zusatz von Asparaginlösung, Prillieux (112) in den Riesenzellen, die er in Keimlingen nach Kultur bei abnorm hohen Temperaturen fand, W. Magnus (70), Gallaud (20), Shibata (128), v. Guttenberg (29) und zahlreiche andere Autoren in Zellen, die von Pilzen infiziert worden waren, Molliard (84), Tischler (142) u. a. in den Zellen von Zoocecidien usw. Amöbenähnliche Kerne wurden ferner von denjenigen Autoren wiederholt beschrieben, die sich mit dem Studium der „direkten“ Kernteilung und der Einwirkung von Giften

auf die Kernteilungsbilder beschäftigt haben, man vergleiche z. B. die Mitteilungen von Němec (95), der Wurzelspitzen mit Chloralhydrat behandelte. — Dass hie und da amöbenähnlich gestaltete, gelappte Kerne auch in normalen Zellen vorkommen, ist von Berthold (7a), Zimmermann (59) und anderen Autoren her bekannt. Pseudopodienbildung an normalen Kernen beschrieb neuerdings Saame (116a) ausführlich.

Anstatt zu Ausbreitungserscheinungen führen bei anderen Objekten anormale Bedingungen zur Kontraktion und zur Vereinfachung der Kernform. Němec (93) sah bei Plasmolyse den flachen Kern von Spirogyren rundlich werden. —

Schrumpfende Kerne finden sich in mikroskopischen Präparaten oft, wenn an den Rändern der Schnitte angeschnittene, absterbende Zellen vorliegen. Sehr oft nimmt dabei der Zellkern, der offenbar einen Teil seines Wassergehaltes nach aussen abgibt, die schönsten „Stechapfelformen“ an; solche Kerne, die gleichzeitig durch ihr starkes Lichtbrechungsvermögen auffallen, sind tot, — niemals sah ich die Stechapfelform wieder rückgängig werden. (Gutes Objekt: Epidermis von Listera).

Schliesslich sei noch erwähnt, dass auch abnorme Wachstumsvorgänge der Zelle als Ganzes mit anormaler Gestaltung des Kerns Hand in Hand gehen können. In den übermässig langen Epidermiszellen etiolierter Leguminosenkeimlinge (Vicia, Pisum), fallen die Kerne durch ihre Länge auf, sie gleichen zarten Spindeln, die oben und unten in sehr feine Spitzen ausgezogen sein können (Küster [63a]). Analoga hierzu aus normalen Zellen bei Berthold (7a, S. 157).

Von den Ortsveränderungen des Kernes sind vor allem die durch Wundreiz ausgelösten „Orientierungsbewegungen“ zu nennen. In intakt gebliebenen, der Wunde nahe liegenden Zellen sieht man den Zellenkern an die der Wunde zugekehrte Zellenwand rücken; an ihr findet oft auch eine besondere Anhäufung von Cytoplasma statt. Nicht nur die der Wunde unmittelbar anliegende Zellreihe, sondern noch mehrere der folgenden zeigen diese Erscheinung (vergl. Tangl [139, S. 25], Nestler [97]). Die Fortleitung des Wundreizes, die in entfernter liegenden Zellen dieselben Orientierungsbewegungen zustande kommen lässt, studierte in neuester Zeit Němec (94, S. 8 ff.).

Über gewaltsame Verschiebungen des Kernes bei Zentrifugenbehandlung vergl. Miehe (79) und Andrews (1).

Ausstossung von Cytoplasma, Durchpressen von Kernen.

Bei einer besonderen Gruppe von Ortsveränderungen handelt es sich um Translokationen, bei welchen die betreffenden Zellenbestandteile über die Grenzen der Zelle hinaus befördert werden.

Bekannt sind die Erscheinungen der Defäkation seitens membranloser Organismen. Von grossem Interesse, aber anscheinend wenig bekannt ist, dass die Fähigkeit zu Defäkation auch umhäuteten Zellen zukommt, welchen im allgemeinen das Bedürfnis zu dieser ebenso fehlt wie die Fähigkeit zur Aufnahme ungelöster Teilchen. Pfeffer (108) beobachtete, dass in Wurzelhaaren von Trianea unter dem Einfluss von Bismarckbraun abgestorbene Plasmamassen nach der Zellwand zu abgeschieden werden können, und Klebs stellte fest, dass in den Zellen von Zygnema die Gerbstoffbläschen unter der Einwirkung von Methylviolett ausgestossen werden (46). Neuerdings beschäftigte sich Němec (92) mit derselben Frage: bei Zygnema sah er abgestorbene Plasmamassen und Gerbstoffklumpen aus dem lebenden Protoplasten hinaus an die Wand gedrückt werden. Es bildet sich über ihnen eine neue Zelluloseschicht, die Fremdkörper geraten tief in die Wand hinein und gelangen schliesslich ganz ins Freie — anscheinend durch lokale Desorganisation der über ihnen liegenden Membran.

Dass nicht die Zelle als ganzes, sondern nur der Kern seine Einschlüsse von sich gibt und ausstösst, wurde ebenfalls von Němec (92) beobachtet; nach Plasmolyse von Spirogyrazellen sah er den Nukleolus nicht nur in die Vakuole des Kernes übertreten, sondern zuweilen sogar in die zytoplasmatische Vakuole gelangen. Der Nukleolus löst sich in der Vakuole. Man vergleiche auch v. Derschaus Angaben über die Wanderung nukleolarer Substanz während der Karyokinese und in lokal sich verdickenden Zellen (15). Analoges wird sich vielleicht auch für pathologisch beeinflusste Zellen nachweisen lassen. —

Noch einen Schritt weiter führen uns diejenigen Fälle, in welchen irgendwelche Bestandteile der Zelle durch die Zellulosehaut hindurch in die Nachbarzelle befördert werden. Miehe (79) hat zunächst darauf hingewiesen, dass in abgezogenen Epidermisfetzen ein Kernaustausch in der Weise stattfindet, dass aus manchen Zellen die Kerne in Nachbarzellen entweichen und durch nachrückende Kerne aus den anderseits angrenzenden ersetzt werden; manche Zellen werden bei diesem Organaustausch kernlos, in anderen finden sich zwei Kerne. Bei den von Miehe studierten Objekten wird das Durchschlüpfen der Kerne durch den Wundreiz bedingt. Ein ähnliches Durchschlüpfen kommt, wie sich gezeigt hat, an anderen Objekten auch unter normalen Verhältnissen vor. Neuerdings teilte Schweidler (26) mit, dass bei Moricandia arvensis bei der Präparation der Blätter ausser dem Zellkern auch der reichliche im Zellsaft gelöste Eiweissgehalt der subepidermalen „Eiweisszellen" unter dem Einfluss des Wundreizes in die Epidermiszellen hinübergestossen werden kann. — Weitere Mitteilungen über Kerndurchpressungen bei Körnicke (53), in Strasburgers Plasmodesmenarbeit

(138), bei Němec (92a), bei Schrammen (121) und bei Schürhoff (124), der sich über die verschiedenen Zwangsformen des durchschlüpfenden Kerns äussert.

Abnorme Teilung der Kerne und Fusion.

Zwei wichtige viel umstrittene Fragen sind hier zu streifen: einmal die Frage, ob es möglich ist, durch mechanischen Druck und Zug die Lage der Kernspindel und die Richtung der Zellenteilung zu beeinflussen, — und ferner, ob unter abnormalen Bedingungen die Karyokinese durch Amitose ersetzt werden kann, d. h. ob Kernteilungsprodukte, die auf eine amitotische Teilung zurückzuführen sind, lebensfähig sind und späterhin sich wieder normal karyokinetisch teilen können.

Die erste Frage ist namentlich von Kny (52), Němec (88 bis 90) und Hottes (39) behandelt worden. Němec und Kny (bei diesem Literaturnachweise) halten die Abhängigkeit der Kernspindelrichtung von mechanischen Faktoren für erwiesen, Hottes hält sie für unabhängig von diesen. — Über anormale schiefe Lagerung der Kernspindel vergleiche man Giesenhagens Untersuchungen (27). Wenn wie Giesenhagen annimmt, unter „normalen“ Verhältnissen bestimmte Faktoren eine Drehung des Kerns bedingen und einen richtenden Einfluss auch auf die Kernspindel gewinnen, werden vielleicht auch Fälle sich sicher stellen lassen, in welchen auf experimentellem Wege durch anormale Bedingungen Ähnliches herbeigeführt werden kann.

Die andere Frage bedarf ebenfalls noch sehr der Klärung. Bisher ist noch nicht einmal Einigung darüber erzielt worden, ob überhaupt unter abnormalen Bedingungen statt Karyokinesen Amitosen eintreten. Massart (71) gibt an, dass im Wundgewebe der Pflanzen abnormale Kernteilungsfiguren — Amitosen — sichtbar seien; Nathansohn (86) fand in den Zellen der Wundgewebe im allgemeinen (Ausnahme: Populus) nur unzweideutige Mitosen vor, erhielt aber amitotische Teilung bei Spirogyra durch Ätherbehandlung; v. Wasielewski (151, 152) gibt an, dass Amitosen zwar nicht durch Wundreiz, aber durch Behandlung mit Chloralhydrat hervorgerufen werden können. Diesen Arbeiten sind nun hauptsächlich folgende gegenüberzustellen: Massarts Befund widerlegte Schürhoff (124): „die Kernteilung im Wundmeristem und im Kallus erfolgt nur durch Mitose“. Auch Nathansohns Angabe über die Kalluskerne von Populus ist nach Schürhoff somit unzutreffend. Gegen Nathansohns Befunde an Spirogyra wendet sich v. Wisselingh (157a, vergl. auch Nathansohn 86a), nach dessen Meinung die vermeintlichen Amitosenbilder auf das Zusammenlagern und Auseinandergehen zweier (karyokinetisch entstandener) Kerne zu-

rückzuführen sind. Die Angaben v. Wasielewskis schliesslich widerlegt Němec (95) in einer ausführlichen Studie; es kommen wohl Modifikationen der typischen Karyokinese vor (Degeneration der Spindelfasern, Verschmelzen der Chromosome usw.), aber keine Amitosen.

O. Richters Angaben, dass Amitosen unter dem Einfluss geringer Mengen von Leuchtgas entstehen (116, S. 191), erscheinen ebenfalls unwahrscheinlich; der Verf. stellt weitere Berichte darüber in Aussicht. E. Dale (10) gibt in neuester Zeit Amitosen für Kallusgewebe und Intumeszenzen an; Bestätigung bleibt auch hierfür abzuwarten.

Hiernach ist klar, dass die Frage, ob amitotische Teilung „physiologisch gleichwertig“ mit der karyokinetischen sein kann, verfrüht gestellt worden ist. Nathansohn, Pfeffer (111a) und v. Wasielewski haben sich zwar im positiven Sinne ausgesprochen; doch machen die Befunde der jüngsten Untersuchungen eine Revision jener Lehre notwendig.

Diejenigen Fälle, in welchen amitotische Teilungen mit Sicherheit nachgewiesen sind, betreffen alternde Zellen, welchen keine Teilungen mehr bevorstehen (Zimmermann [159] gibt Literaturnachweise) und solche, die durch Infektion durch tierische oder pflanzliche Parasiten verändert worden sind. Tischler (142) findet amitotischen Kernzerfall („Amitose durch Sprossung“ vgl. Fig. 8; bei Tischler weitere Literaturangaben) in den Riesenzellen der Heterodera-(Älchen-)Galle an Circaea, Shibata (128) ähnliche Vorgänge in verschiedenen von Pilzen infizierten Wurzelzellen: die Angabe des letzteren, dass die amitotisch entstandenen Teilstücke ihrer Kerne später sich karyokinetisch teilen können, muss nach den oben angeführten mit Reserve aufgenommen und zur Nachprüfung empfohlen werden.

Wenn nun auch die bisherigen Studien auf die Hauptfrage nach dem Vorkommen echter Amitosen keine positive Antwort gegeben haben, so machen uns doch die Mitteilungen der Autoren mit einer Reihe wichtiger abnormaler Erscheinungen bekannt, deren Ausnutzung für die experimentelle Zellenphysiologie grösstenteils wohl noch bevorsteht. Einige dieser Erscheinungen sind hier anzuführen.

Die Trennung des Kernmaterials in zwei Tochterkerne bleibt oft unvollendet und wird sogar wieder rückgängig gemacht, so dass statt der beiden Tochterkerne schliesslich ein besonders substanzreicher Kern vorliegt (Gerassimoff [24], Schrammen [121], Němec [95]). Kommt es zur Teilung der Kerne, so degenerieren die achromatischen Teile bei Behandlung mit Chloralhydrat nach Němec, indem die Fasern körnig werden (tropfiger Zerfall von Flüssigkeitsfäden?); die verschiedenen Stadien der Teilungen sind gegen das Gift ungleich empfindlich.

In manchen Zellen können sich die Chromosomen unregelmässig in der Zelle verteilen (Němec) und damit zur Bildung mehrerer Kerne führen, — oder es entsteht ein unregelmässig geformter grosser Kern. Im ersten Fall kann schon aus einem Chromosom ein Kern werden. Später können die mehrkernigen Zellen sich durch Querwände fächern — diese Vorgänge beweisen, dass auch in einer vegetativen Zelle eine „simultane Vielkern- und Vielzellbildung vorkommen kann" (Němec [95, S. 716]). Zuweilen entstehen auch kernlose Fächer in der Mutterzelle. Auch Körnicke (54) sah überschüssige Kerne nach Einwirkung von Radium- und Röntgenstrahlen entstehen, wenn isoliert gebliebene Chromosome zu Kernanlagen wurden. Über das Schicksal versprengter Chromosome vergleiche man ferner Juel (41). — Folgen wir weiterhin den Mitteilungen Němecs, so haben wir die unregelmässigen Kernformen zu erwähnen, sanduhr-, beutel-, hantelförmige usw., bei letzterer bleiben die Tochterkernanlagen dauernd durch eine Chromatinschleife verbunden. Ähnliche Missformen beobachtete auch Körnicke (54).

Wenn bei abnormalen Teilungen die Querwandbildung ausbleibt (v. Wisselingh [157] u. a.) oder die Wand nicht zwischen den Tochterkernen, sondern über ihnen entsteht, so resultieren mehrkernige Zellen. Das Verhalten der Kerne ist in solchen ein verschiedenes. Entweder sie bleiben in Abstand voneinander (Gerassimoff [22 u. ff]), oder sie wandern aufeinander zu und legen sich dicht aneinander an (v. Wisselingh [157 a], Němec [96]), um sich später wieder zu trennen, — oder sie fusionieren miteinander (Němec [94a, 94b, 95a]): In diesem Falle entstehen so wie bei Rekonstruktion der in Teilung begriffenen Kerne Zellen mit besonders grossem Kern. Der Überschuss an Kernsubstanz hat Vergrösserung der Zelle zur Folge (Gerassimoff [24]). — Němec beobachtete, dass der gegenseitigen Annäherung der Kerne die Bildung von Pseudopodien vorausgeht, die sie einander entgegenstrecken und später bei Berührung wieder einziehen. Derselbe Autor beobachtete „vegetative Kernverschmelzungen" auch in mehrkernigen Riesenzellen aus Älchengallen (Heterodera) sowie in Zellen, die nach Verwundung durch Überschlüpfen der Nachbarkerne mehrkernig geworden waren (95a). Ferner hat Němec (94a, 94b) Teilungen der Kerne ohne gleichzeitige Querwandbildung und nachfolgende Fusion in Wurzelspitzen beobachten können, die durch $CuSO_4$ oder Benzoldämpfe vergiftet worden waren.

Das Schicksal kernloser Zellen hat namentlich Gerassimoff a. a. O. untersucht. Sie sind fähig zu assimilieren und können auch noch ein wenig wachsen; ihre Chloroplasten sind blasser als die der kernhaltigen Zellen. Klemm (50), welcher kernlose Zellen durch Töten der Kerne

vermittelst Elektrizität herstellte, macht über das Schicksal der kernlosen Protoplasten keine weiteren Angaben.

Wie ganze Kerne, können auch einzelne Chromosome abnormerweise miteinander sich vereinigen. Im normalen Verlauf der Tochterkernbildung fliessen die Chromosome — auch für sie müssen wir flüssigen Aggregatzustand annehmen — bei Fertigstellung der Tochterkerne unter Pseudopodienbildung zusammen, wie neuerdings besonders die Arbeiten der Grégoireschen Schule (vgl. z. B. Grégoire und Wygaerts [28]) gezeigt haben. Vorzeitige Fusion und unregelmässige Vereinigung zu Klumpen usw. beobachteten z. B. Neměc (95) und Schrammen (121), — letzterer bei Anwendung hoher Temperaturen.

Den geschilderten Ausbreitungserscheinungen und Fusionsvorgängen der Chromosome entsprechen als Gegenstück ihre Kontraktions- und Zerfallserscheinungen; Koernicke (54) gibt an, dass unter dem Einfluss von Radium- und Röntgenstrahlen statt der normalen Chromosome zahlreiche, kleine Bruchstücke von solchen entstehen, die sich am Äquator sammeln und dann nach den Polen wandern. Bei Bildung der Chromosomen-Fragmente handelt es sich wohl wie so oft bei intrazellulären Vorgängen um Fragmentation von Flüssigkeitszylindern.

Chromatophoren.

Gewisse Lageveränderungen der Chromatophoren, insbesondere der Chlorophyllkörner sind altbekannte, in jedem Lehrbuch behandelte Erscheinung: der Wechsel zwischen Flächenstellung und Profilstellung ist ein physiologischer Vorgang. Über Zusammenhäufungen der Chlorophyllkörner (Systrophe) vergleiche man die älteren Arbeiten von Frank (18) und Schimper (119); sie treten namentlich als Folge von allzu intensiver Belichtung ein. Von den Arten der Orientierungsbewegungen, die unzweifelhaft ins Gebiet der Pathologie fallen, nennen wir zunächst die durch Wundreiz ausgelösten (vergl. auch Frank [18, S. 220], Schimper [119, S. 227]). Diese Ortsveränderungen können verschieden ausfallen, je nachdem die Objekte bei der Verwundung im dunkeln oder am Licht gehalten werden; bei Funaria, deren Blattzellen bei mässiger Belichtung die Chlorophyllkörner in Flächenstellung zeigen, wandern die Chlorophyllkörner an die der Wunde anliegende Seitenwand; im dunkeln, wo die Chlorophyllkörner bekanntlich Profilstellung einnehmen, wird die der Wunde anliegende Seitenwand von Chlorophyllkörnern ganz frei gemacht. Sehr mannigfaltig, aber bisher noch nicht näher studiert, sind die Orientierungsbewegungen der Chromatophoren bei Meeresalgen (Rotalgen, Dictyotaceen u. a.).

Abnorme Orientierungsbewegungen der Chromatophoren können

ferner durch Behandlung mit bestimmten chemischen Stoffen herbeigeführt werden — Senn (127) schliesst hieraus auf die Fähigkeit der Chloroplasten zu positiver und negativer Chemotaxis. Im Anschluss an seine Mitteilungen habe ich darauf aufmerksam gemacht, dass Änderungen im Turgordruck bestimmend für die Bewegungen der Chromatophoren werden können. Bei einigen Dictyotaceen (Küster [66]) liess sich zeigen, dass sie bei Behandlung mit wasserentziehenden Mitteln ihre Chromatophoren ähnlich einstellen, wie bei Verdunkelung (Profilstellung), während Aufenthalt in hypotonischen Lösungen (verdünntem Meerwasser) die Tagesstellung (Flächenstellung) auch im dunkeln zustande kommen lässt. Weiterhin (Küster [67]) wird auch das Hinwandern der Chromatophoren — Leukoplasten, Chlorophyllkörner — zum Zellkern und ihr Entfernen von diesem durch ähnliche Faktoren beeinflusst. Die Anhäufung der Chromatophoren am Kern wird durch wasserentziehende Mittel, ihre regelmässige Verteilung in der Zelle durch Erhöhung des Turgordruckes, begünstigt. Die Häufung der Chlorophyllkörner ist wohl nicht anders zu verstehen als die Vereinigung schwimmender Korkstücke zu einer Gruppe. —

Die Formveränderungen der Chromatophoren entsprechen dem, was sich bei ihrem flüssigen Aggregatzustand erwarten lässt: Ausbreitungserscheinungen einerseits, Kontraktionen andererseits; auch Fusion der Chromatophoren kann eintreten.

Weitgehende Formveränderungen habe ich (63a) bei den Chromatophoren der Florideen beobachten können (Ceramium), bei welchen auch Fusionen schliesslich erfolgen können. Solche treten an Exemplaren ein, die längere Zeit in Kultur gehalten worden sind, es scheinen demnach irgend welche degenerative Veränderungen der Zellen dabei im Spiele zu sein. Die langgestreckten bandförmigen Chromatophoren, welche die normale Zelle fast ihrer ganzen Länge nach ununterbrochen durchziehen, bilden seitliche Pseudopodien, verschmelzen U- oder H-förmig miteinander, zerreissen an anderen Stellen usw., so dass das Bild der Chromatophorenverteilung ein ganz fremdartiges wird. Über tropfigen Zerfall der Chromatophoren vergleiche man besonders Berthold (7a), Schmitz (120, S. 102), Küster (63a). (Zerfall der Chromatophoren anscheinend als Folge von Infektion gibt Haberlandt [35] für Selaginella an.)

Bei Oedogonium brachte ich die Chlorophyllbänder durch Plasmolyse zur Fusion. Klebs (46, S. 557) sah bei Zygnema die Chromatophoren der im dunkeln kultivierten Zellen verschmelzen. Nach Haberlandt (30) vereinigen sich die Chlorophyllkörner von Sedum und Sempervivum nach Einwirkung von Frost.

Den anderen Fall — Vereinfachung der Form der Chromatophoren, ihre Abrundung zur Kugel — kann man natürlich dann am besten verfolgen, wenn unter normalen Verhältnissen die Chromatophoren der betreffenden Spezies besonders reich gegliedert sind: die Chloroplasten von Zygnema ziehen unter ungünstigen Verhältnissen ihre sternähnlich ausstrahlenden Pseudopodien ein und runden sich zu kugelähnlichen Massen ab; auch die Chlorophyllbänder der Spirogyren verkürzen sich und ziehen sich im dunkeln zu Klumpen zusammen (Klebs [46, S. 557]). Die Chlorophyllscheibchen der höheren Pflanzen können ebenfalls sich kontrahieren und sich der Kugelform vorübergehend nähern, wenn allzu intensives Licht auf sie einwirkt (z. B. Stahl [132a]); Kontraktionen umfänglicher Chromatophoren bei Belichtung beobachtete Moore (84a).

Dass komplizierte Chloroplastenformen unter schädigenden Reizen — Temperatur-, Druck-, Giftwirkungen — auf die einfache Kugelform zurückgehen, beobachtete Klebs (44, S. 268) auch an Flagellaten: bei Euglena deses schrumpfen die Chloroplasten bei 42—45° zusammen und kehren bei Abkühlung zur normalen Form zurück.

Kurze Erwähnung mögen schliesslich hier noch die abnormen Teilungen der Chlorophyllkörner finden. Bekanntlich erfolgt unter normalen Verhältnissen die Teilung so, dass sich das Chlorophyllscheibchen in die Länge streckt und dann in der Mitte einschnürt. Aus einer älteren Arbeit von Mikosch (80), sowie aus Schimper (119, S. 191) geht hervor, dass bei Hartwegia, sowie bei Iris noch ein zweiter Teilungsmodus auftreten kann, bei welchem in der Mitte der sich streckenden Körner zwischen zwei grünen Endpartien eine farblose Mittelzone sichtbar wird. Kürzlich habe ich gezeigt (63a), dass solche Teilungsbilder als offenkundig „pathologische“ Abweichungen vom Normalen auch bei Funaria an Stelle der wohlbekannten Durchschnürungs- und Semmelformen sich finden können, wenn das Moos unter abnormen Bedingungen (Dunkelkultur in 0,5—1 % Nährlösung nach Knop) gehalten wird. — An derselben Stelle habe ich einige Bemerkungen über die Verwechslung der abnormen Teilungsbilder mit vakuolig degenerierten Chloroplasten zugefügt.

Abnorm gewachsene, unregelmässig umrissene Chlorophyllkörner beobachtete Haberlandt nach Kultur isolierter Zellen (Lamium) in Rohrzuckerlösung (34).

Ölkörper.

Über das Schrumpfen der „Ölkörper“, die sich in den Zellen der Lebermoose finden, nach Zusatz plasmolysierender Lösungen vergleiche man die Arbeiten Pfeffers (105) und Garjeannes (21).

Vakuole.

Dass man durch Anschneiden der Zellen oder durch Druck die Vakuolen veranlassen kann, umspannt von der sie umhüllenden, zählebigen Plasmahaut von dem übrigen Cytoplasma sich frei zu machen und hervorzuschlüpfen, haben namentlich de Vries (149) und Went (153) beschrieben. Bei jenem finden sich auch Hinweise auf die ältere Literatur. — Went beschreibt ferner die Zerteilung grosser Vakuolen in mehrere kleine, beim Heraustreten des Zellinhaltes aus dem angeschnittenen Membrangehäuse.

Dass Vakuolen miteinander verschmelzen, ist ein häufiger Vorgang. Besonderes Interesse verdient er dann, wenn Vakuolen ungleicher Art fusionieren. Degen (13) beschreibt die Vereinigung nicht kontraktiler Vakuolen mit den kontraktilen: die letztere behält dabei ihre Fähigkeit zum Pulsieren, obwohl in ihre Wand die der gewöhnlichen, nicht kontraktilen aufgegangen ist.

3. Hypertrophie, Anreicherungserscheinungen.

Die progressiven Veränderungen der Zelle laufen, wie wir oben sagten, im allgemeinen auf Hypertrophie hinaus.

Von Hypertrophie spricht man gewöhnlich dann, wenn das Wachstum einer Zelle abnorm gefördert erscheint, und man nimmt an, dass dem geförderten Wachstum eine „Überernährung“ zugrunde liegt. Bei näherer Prüfung der verschiedenen Krankheitsbilder stellt sich aber heraus, dass die Verhältnisse sehr viel komplizierter liegen. Die Überernährung kann eine Förderung der einzelnen Zellenteile zur Folge haben, ohne dass deswegen Zellenwachstum eintritt; in anderen Fällen wachsen die Zellen, ohne dass ihnen vorher ein besonderer Überschuss an Substanz zugute gekommen wäre, im Gegenteil verlieren die Zellen beim Wachstum ihren gesamten Gehalt an Baumaterial und degenerieren zusehends — wir sprachen von diesen Veränderungen in einem früheren Abschnitt („hydropische Degeneration“); in noch anderen Fällen verbindet sich tatsächlich die Bereicherung der Zelle an lebendiger Substanz und an Baumaterial mit ihrer Grössenzunahme. Wie vielgestaltig die Resultate der Hypertrophie sein können, ergeben ferner die Vergleiche zwischen hypertrophierten und entsprechenden normalen Zellen auf ihre Form hin und die Qualität ihres Inhaltes. Die Zunahme, die im Wachstum der ganzen Zelle ihren Ausdruck findet, kann auch die einzelnen Teile gleichmässig oder nahezu gleichmässig betreffen, so dass die hypertrophierte Zelle das vergrösserte Abbild der normalen wird oder einem solchen nahe kommt. Dabei ist Voraussetzung, dass das Wachstum der

Zelle in normalen Bahnen weitergeht und nicht abweichend von diesen zu allerhand anormalen, oft bizarren Gestalten führt. Wir werden solchen mehrfach unsere Aufmerksamkeit zu schenken haben. Der Inhalt der Zelle aber wird in vielen Fällen nicht alle seine Bestandteile gleichmässig gefördert zeigen, sondern nur bald diesen bald jenen — gleichviel ob die Zelle als Ganzes dabei ihr Volumen vergrössert oder nicht. Bleibt das Zellenwachstum ausgeschlossen, so möchte ich von Anreicherungserscheinungen sprechen, Hypertrophie im engeren Sinne des Wortes läge hiernach nur dann vor, wenn die Zunahme der Zelle an Gehalt auch mit Volumenzunahme sich verbindet. Anreicherungserscheinungen können nur am Cytoplasma, am Kern, an den Chromatophoren, aber auch an den toten Bestandteilen der Zelle, insbesondere an der Stärke, auffallen: dementsprechend wollen wir unseren Stoff im folgenden ordnen.

Freilich werden wir auf manche Befunde stossen, welcher dieser Einteilung nur bedingte Berechtigung und provisorischen Wert zukommen lassen und welche es schwer machen, die Krankheitsbilder und Symptomgruppen, die wir nach Verwundung, Infektion der Pflanzen usw. auftreten sehen, in natürlicher Einteilung unterzubringen. Es fehlt zwar nicht an Krankheitsbildern, welche dadurch gekennzeichnet werden, dass nur Anreicherungserscheinungen und keine Hypertrophie, d. h. kein Wachstum zu verzeichnen sind; in anderen Fällen aber sind die Anreicherungserscheinungen nur Vorstufen — bei energischerer Einwirkung derselben Faktoren oder bei besserem Ernährungszustand derselben Zellenarten folgt auf die Anreicherung an Inhaltsbestandteilen echte Hypertrophie. Ja noch mehr: in vielen Fällen besteht in dem Auftreten des Zellenwachstums und dem der Zellenteilung kein kennzeichnender Unterschied für irgendwelche Krankheitsbilder, — in demselben Gewebe sehen wir unter gleichen äusseren Bedingungen sich einige Zellen nur vergrössern, andere auch teilen, während andere Krankheitsbilder gerade darin ihr vortreffliches Kennzeichen haben, dass die Zellen nur enorm heranwachsen, aber sich durchaus nicht teilen. —

Viele von den allgemeinen Fragen, die ich bei Besprechung der Degeneration andeutete, können auch gegenüber den Erscheinungen der Hypertrophie gestellt werden; ich verweise auf das oben (S. 397) Gesagte.

Cytoplasma.

Eine Vermehrung des Cytoplasmas lässt sich als Folge der Verwundung sowie an den von Parasiten (Pilzen, Tieren — bei Bildung von Mycocecidien und Zoocecidien) gereizten Stellen erkennen (vergl. z. B. Küster [62] und v. Guttenberg [29]). In den Zellen der

Gallen insbesondere ist das Plasma oft sehr dicht und trüb. — Folgen wir Strasburgers Vorschlag, zwischen Trophoplasma und Kinoplasma zu unterscheiden, so sind die erwähnten Fälle als Beispiele für Vermehrung des Trophoplasmas zu verzeichnen. Förderung des Kinoplasmas lässt sich nach Hottes (vergl. Strasburger [137, S. 143] und Schrammen [121]) durch Anwendung hoher Temperaturen erreichen. Das Temperaturoptimum liegt nach Schrammen für das Kinoplasma bei 40°, für das Trophoplasma bedeutend niedriger. Körnicke (54) beobachtete eine besonders reichliche Entwickelung des Kinoplasmas nach Behandlung mit Radium- und Röntgenstrahlen.

Die erwähnten Erscheinungen der Plasmaanhäufung nach Verwundung und Infektion können sich in vielen Fällen und zumal bei gut ernährtem Zellenmaterial mit ergiebigem Wachstum der Zellen kombinieren. So sind Fälle bekannt, in welchen nach Verwundung von Blättern oder Achsenteilen an der Wundfläche enorme Zellenschläuche zustande kommen, welche mit Cytoplasma sehr reichlich ausgestattet sind, und ebenso wachsen nach Infektion durch Pilze oder Tiere die plasmareichen Zellen so stark heran, dass die betreffenden Organe — Blätter, Stengel — schon bei makroskopischer Vergrösserung stark verdickt erscheinen — ich erinnere an die bekannten Blattverdickungen an Berberis nach Infektion durch Puccinia graminis und an die Deformationen Cecidien tragender Veilchenblätter und -Blattstiele. Die in Fig. 3 im Querschnitt dargestellte „Blasengalle" von Viburnum Lantana — hervorgerufen durch eine Cecidomyia — ist dadurch interessant, dass das nicht näher bekannte Gallengift nur die Zellen des Grundgewebes zu enormem Wachstum anregt, dass in diesen ganz vorwiegend das Cytoplasma sehr vermehrt erscheint und die Chromatophoren in ihnen sogar rückgebildet werden, und schliesslich dadurch, dass auf die Anreicherung an Cytoplasma und auf das Wachstum hier niemals Zellenteilung folgt. — Weitere Beispiele und die nötigen Literaturangaben habe ich in meiner „Pathologischen Pflanzenanatomie" (62, S. 65 ff., 94, 117 ff.) gegeben.

Kern.

Auch dafür, dass die Kernsubstanz eine abnormale Vermehrung erfährt, lassen sich Beispiele anführen: Sowohl nach Infektion als nach Verwundung vergrössern sich die Kerne vielfach. Nach Besiedelung der Leguminosenwurzeln durch Bakterien oder irgend welcher Wirtspflanzen durch Uredineen oder Oomyceten lässt sich Grössenzunahme des Kernes beobachten, die (vergl. v. Guttenberg [29]) übrigens in manchen Fällen eine nur vorübergehende sein kann. Dass ähnliche Veränderungen auch in Zoocecidien — nach Infektion durch Milben,

Aphiden usw. — eintreten, ist wahrscheinlich; nähere Untersuchungen fehlen noch.

Über die Zunahme der Zellkerne nach Verwundung hat neuerdings namentlich Němec (96, S. 200) interessante Mitteilungen gemacht. In verwundeten Wurzeln von Asplenium decussatum entstehen abnorm grosse Zellen mit sehr umfangreichen Kernen; sie enthalten oft mehrere Nukleolen und bei der Teilung erscheint die Zahl ihrer Chromosomen

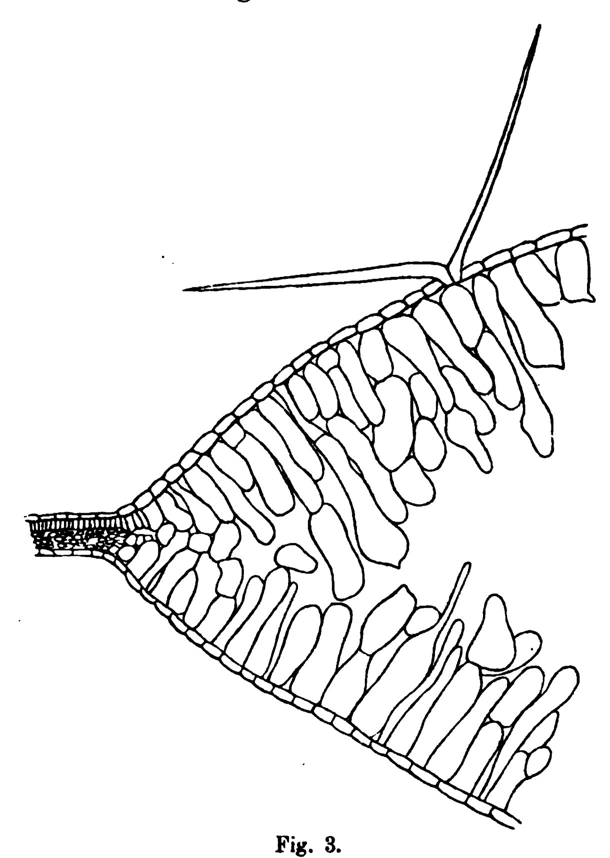


Fig. 3.

Hypertrophie. Querschnitt durch die „Blasengalle" von Viburnum Lantana. Die Zellen des Grundgewebes sind stark vergrössert, die der Epidermis nur wenig verändert.

aufs doppelte oder noch weiter vermehrt; Verf. spricht daher von hyperchromatischen Kernen. Besonders häufig sind diese grossen Zellen im Plerom; sie leiten sich von den grossen Gefässanlagen ab. — Angaben über Hypertrophie des Zellkernes nach Verwundung finden sich auch bereits bei Nestler (97).

Kovchoff (56, 57) stellte fest, dass nach Verwundung die Nukleoproteide vermehrt werden. —

Vermutlich werden auch in den von Němec studierten Fällen „vegetativer Kernverschmelzung" (s. o., S. 421) Zellen mit abnorm

grossen Kernen zustande kommen können. Gerassimow (22 u. ff.), der auf anderem Wege als Němec mehrkernige Zellen künstlich erzeugte, beobachtete keine Fusion der Kerne. — Seine Beobachtungen an Zellen mit abnorm grossen Kernen wollen wir weiter unten in einem der nächsten Abschnitte wiedergeben.

Karpoff (42) gibt an, dass Ätherbehandlung (Wurzelspitzen von Vicia Faba) zu einer Vergrösserung der achromatischen Figur führt.

Chromatophoren.

Eine Vermehrung der Chromatophoren, insbesondere der Chlorophyllkörner soll sich durch Behandlung verschiedener Pflanzen durch Kupferbrühe (Bordelaiser Brühe) herbeiführen lassen (vgl. Bayer [3a] und Schander [117a]; daselbst auch Hinweise auf die ältere Literatur). Am rückhaltslosesten hat sich in neuerer Zeit Bayer hierüber ausgesprochen: Nach ihm werden nicht nur die Chlorophyllkörner durch das Kupferverfahren stark vermehrt, sondern sogar nichtgrüne Chromatophoren — Leukoplasten, gelbe Chromoplasten — zum Ergrünen gebracht. — Ob das Kupfer selbst, oder vielleicht geringe Mengen beigemischten Eisens das Wirksame sind, und ob überhaupt eine Vermehrung der Chromatophorenzahl eintritt, ist noch nicht über alle Zweifel erhaben und bedarf noch weiterer Prüfungen.

Dass nach Infektion durch Parasiten die Chlorophyllkörner in ihrer Entwickelung gefördert erscheinen, ist ein sehr seltener Fall — das Gegenteil ist die Regel. Nach v. Guttenberg, der zuletzt sich hierüber äusserte (29), wird in Capsella bursa pastoris nach Infektion durch Cystopus die Zahl der Chromatophoren vermehrt. Bemerkenswert sind die Angaben von Zimmermann (160) über Bakterienknoten in den Blättern einiger Rubiaceen; liegen diese — physiologisch noch nicht näher erforschten — Gebilde auf weissen Teilen panachierter Blätter, so rufen sie lokales Ergrünen hervor. Zimmermann gibt ferner an, dass an panachierten Kaffeepflanzen die Akarodomatien d. h. die von Milben besiedelten Stellen grün auf weissem Grunde erscheinen.

Vakuole.

Anreicherungsvorgänge in der Vakuole bestehen darin, dass in ihnen besonders reichliche Mengen von Stoffen gelöst vorliegen. Besonders gut unterrichtet sind wir über das Auftreten des Anthocyans in der Vakuole und die Bedingungen seiner Entstehungen. Overton hat gezeigt, dass Zuckerzufuhr viele Pflanzen zur Produktion des roten Farbstoffes anregt (100a). Weitere Nachrichten namentlich bei Katic (43). — Rotfärbung tritt sehr häufig nach Verwundung wie nach Infektion durch Pilze oder Insekten (Milben, Hemipteren usw.) ein.

Membran.

Die „Anreicherungserscheinungen" bestehen darin, dass die Membran allseits oder nur hie und da durch mehr oder minder mässige Auflagerungen verdickt wird; da z. B. bei Zufuhr von Zucker solche Auflagerungen erfolgen (Literatur über alles einschlägige bei Küster [62, S. 62], vgl. auch Katic [43]), lässt sich annehmen, dass in der neugebildeten Zellulose ein Umwandlungsprodukt der von aussen zugeführten Kohlehydrate vorliegt. Ob diese abnormalen Verdickungen später bei Kohlehydratmangel wieder gelöst werden und die Rolle der „Reservezellulose" spielen können, ist noch nicht ermittelt worden; die Frage verdient nähere Prüfung. Bei Anwendung der üblichen Reagentien kann man gelegentlich Unterschiede im Verhalten der aufgelagerten Massen und den normalen Membranschichten wahrnehmen. Raciborski (114) beobachtete an javanischen Schimmelpilzen bei Glukoseernährung Wandverdickungen, die sich mit Jod blau färbten. — Wie ich bereis a. a. O. mitteilte, fehlt diesen pathologischen Auflagerungen jegliche Tüpfelstruktur.

Stärke.

Abnorme Anhäufung von Stärke — selbst in Zellen und Zellorganen, die unter normalen Verhältnissen stärkefrei bleiben —, tritt vor allem bei reichlicher Zuckerzufuhr von aussen auf, — ferner dann, wenn die stärkelösenden Enzyme in ihrer Tätigkeit gestört werden und die durch Assimilation in den Chloroplasten entstehenden Stärkemengen sich anhäufen anstatt abgeleitet zu werden. Die schon wiederholt behandelte Stärkeanhäufung in den Zellen bordelaisierter Blätter ist vermutlich nicht auf eine Förderung der Assimilationstätigkeit, sondern auf eine Hemmung der Assimilationsableitung zurückzuführen. Ewert zeigte neuerdings, dass Kupfer ein heftiges Gift für die Diastase ist, und dass noch Kupfersulfatlösungen von 1 zu 30000000 die fermentative Tätigkeit der Diastase hemmen (16a). Schliesslich können noch innerhalb der Pflanze Stärkewanderungen nach bestimmten irgendwie gereizten Stellen eintreten; zu den Folgen der Infektion durch Parasiten gehört in sehr vielen Fällen eine enorme Anhäufung von Stärke in den gereizten Zellen. Weitere Angaben bei Küster (62, S. 60) u. a.

Eiweiss.

Abnorme Anhäufung von Eiweisskristalloiden beobachtete Heinricher (37a) in den Laubtrieben der Kartoffelpflanze — anscheinend als Folge von Nährstoffstauung.

Sperlich (131a), welcher über das Auftreten von Eiweisskristal-

loiden in den Zellkernen von Alectorolophus schätzenswerte Angaben macht, teilt mit, dass bei künstlich ernährten Exemplaren eine abnorm reichliche Ansammlung von Zellkernkristalloiden eintreten kann.

Zunahme der Zelle in allen ihren Teilen.

Wenn beim Wachstum einer Zelle und der Zunahme ihres Inhaltes nicht einer ihrer Inhaltsbestandteile besonders präponderiert, und wenn das abnormale Wachstum in Richtung und Lokalisation von dem normalen nicht abweicht, so wird das Resultat der Veränderungen ein vergrössertes Abbild der ursprünglichen Zelle darstellen oder einem solchen wenigstens nahe kommen.

Beispiele hierfür lassen sich verschiedene anführen. Haberlandt (34) kultivierte in Nährlösungen isolierte Pflanzenzellen und konnte einige zum Wachstum bringen. Eine seiner Figuren stellt das Stück eines der allen Zellphysiologen wohlbekannten Tradescantiahaare dar. Oben und unten sind einige Zellen abgestorben, ihre Membran gibt eine Vorstellung von der ursprünglichen Zellengrösse; zwei in der Mitte liegende Zellen haben sich beträchtlich vergrössert. Auch ihr Kern hat, wie Haberlandt angibt, sich vergrössert; bei länger anhaltender Kultur geht sein Volumen allerdings wieder zurück. Über die Korrelationen, welche zwischen den einzelnen Zellenorganen bestehen und ihr gegenseitiges Grössenverhältnis regeln, äussert sich Gerassimoff (23—26) in wertvollen Arbeiten. Durch Kältewirkung gelingt es, bei Spirogyrafäden Zellen entstehen zu lassen, die teils kernlos sind, teils doppelkernig sind, oder wenn der in Teilung begriffene Kern sich wieder zusammenzieht, einen abnorm grossen Kern enthalten. Offenbar unter dem Einfluss des abnorm reichlichen Kernmateriales wachsen auch die übrigen Zellbestandteile heran, bis das „gestörte normale quantitative Gleichgewicht“ zwischen diesen und dem Zellkern wieder hergestellt ist.

Mattuse (72), der kürzlich zeigte, dass nach Entgipfelung mancher Pflanzen die stehen gebliebenen in ihrer Ernährung geförderten Blätter durch Zellenvergrösserung in die Dicke wachsen, macht über den feineren Bau der einzelnen Zellen zu wenig Mitteilung, vielleicht handelt es sich auch in diesen Fällen um gleichmässige Zunahme der Zellen in allen ihren Teilen.

Atypisches Wachstum.

Als atypisch konnte bereits das regellose Wachstum degenerierender Bakterien (Involutionsformen, s. o. S. 413) angesprochen werden. Die nachfolgenden Beispiele unterscheiden sich von diesen dadurch, dass sich bei ihnen das atypische Wachstum mit Zunahme des Zelleninhaltes, nicht mit seinem Verfall kombiniert zeigt.

Unter Erineum- oder Filzgallen versteht man solche, bei welchen die infizierten Pflanzenteile — meist Blätter — mit einem samtartigen, aus dicht stehenden Haaren gebildeten Überzug ausgestattet sind. Die Haare entstehen durch Wachstum der Epidermiszellen, sie sind langgestreckte, im einfachsten Falle zylindrische, farblose oder anthocyanführende, stets plasmareiche Schläuche, deren Form Fig. 4 veranschaulicht. Als atypisch bezeichnen wir ihr Wachstum deswegen, weil die ausgewachsene anormale Zelle der normalen in ihren Proportionen durchaus unähnlich ist. — Alle Filzgallen werden durch Milben hervorgerufen, an unseren Laubbäumen sind sie leicht zu finden. Besonders merkwürdig erscheinen unter

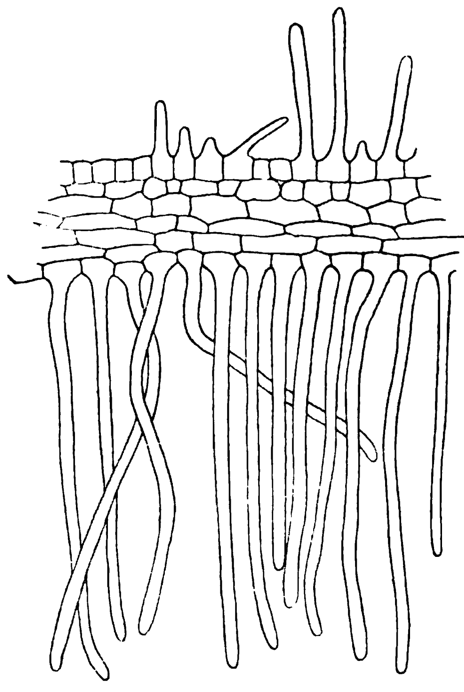


Fig. 4.

Hypertrophie. Erineumzelle eines Lindenblattes. Sämtliche Zellen der unteren Epidermis sind zu langen Schläuchen ausgewachsen. Auf der oberen Seite des Blattes sind viele Epidermiszellen unverändert geblieben.

dem Mikroskop diejenigen Arten, bei welchen die einzelnen Haare nur in der Nähe der Infektionsstelle zylindrisch gestaltet, an der Spitze aber keulig erweitert, oder pilzhutartig verbreitert sind oder allerhand unregelmässige, beulenartige Erweiterungen tragen (vgl. Küster [62, S. 110]). Gerade bei diesen Formen ist der reichliche Plasmagehalt der Zellen leicht erkennbar. —

Atypisches Wachstum, das zu ähnlichen bizarren Zellformen führt, lässt sich auch an Pilzhyphen, Wurzelhaaren, überhaupt an allen mit

Spitzenwachstum sich vergrössernden Zellen beobachten. Konzentrations- und Temperaturschwankungen, Behandlung mit Giften und — nach Stiehr (133b) — besonders mit Elektrolyten veranlassen blasige Auftreibungen, abnormale Verzweigungen und Gabelungen usw. Man vgl. die in Fig. 5 dargestellten Wurzelhaarformen. Ob die Beschaffenheit des Zellinhaltes eine Einreihung der Gebilde an dieser Stelle rechtfertigt, muss dahingestellt bleiben.

Anhang: Restitution der Zelle.

Verletzte Zellen gehen im allgemeinen zugrunde und wohl um so sicherer, je kleiner die Zellen sind. Immerhin gibt es eine Reihe von Fällen, in welchen nach Verletzung oder Entfernung irgend eines Teiles Neubildung und Heilung und Restitutio ad integrum eintritt. Besonders widerstandsfähig sind die grossen Zellen der Siphoneen, der Phykomyceten, ferner die ungegliederten Milchröhren der höheren Pflanzen, die in Form und Wachstum von den gewöhnlichen Zellen ihrer eigenen Umgebung sich vielfach unterscheiden und den Siphoneenschläuchen ähneln. Die Restitutionsfähigkeit dieser Zellen besteht vor allem darin, dass sie imstande sind, nach Loslösung der Membran eine neue oder wenigstens das fehlende Hautstück neu zu bilden; dabei ist es gleichgültig, ob die Zellulosehaut durch Stichwunden leidet, oder ob beim Durchschneiden der Zelle ein Stück von ihr samt einem Teil des Plasmas abhanden gekommen ist, oder ob man den Protoplasten auf plasmolytischem Wege von der Membran getrennt hat. Bei den höheren Gewächsen sind besonders die Siebröhren und manche Haare zu ähnlichen Leistungen befähigt. Die reichhaltige Literatur habe ich in meiner „Pathologischen Pflanzenanatomie“ S. 10 ff. zusammengestellt. Wegen der Verheilung verletzter Milchröhren vergleiche man ferner noch den Beitrag von Baar (2a). —

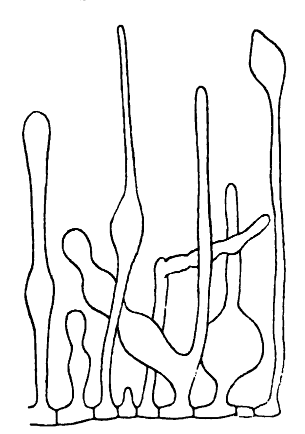


Fig. 5.
Atypisches Wachstum der Wurzelhaare von Senfkeimlingen unter dem Einfluss verdünnter Sublimatlösung.

Den zellenphysiologischen Teil der Frage, insbesondere den Einfluss des Kerns auf die Neubildung der Membran haben besonders Klebs (46) und Townsend (147) untersucht; die Ergebnisse sind in der biologischen Literatur schon oft zitirt worden und allgemein bekannt. —

Es liesse sich erwarten, dass auch zerstückte Chromatophoren

Restitution erfahren könnten — doch scheinen Untersuchungen hierüber bisher nicht angestellt worden zu sein.

Wenn die Zellen der höheren Pflanzen im allgemeinen nach Verletzung zugrunde gehen, so liegt das nicht etwa daran, dass ihnen die Fähigkeit, neue Membran an den Wundstellen zu bilden, abginge, sondern nur daran, dass unsere Art, sie im Experiment zu verwunden, zu grob ist. Feine Verwundungen, wie sie von tierischen Parasiten und namentlich von den Pilzen beigebracht werden, töten die Zellen nicht, und regen sie unter Umständen sogar zur Membranneubildung an; so hat v. Guttenberg (29) gezeigt, dass die Zellen von Capsella bursa pastoris, welche von Haustorien angestochen worden sind (Cystopus), abgestorbene Haustorien mit einer neuen Membranschicht einkapseln.

Der Membranbildung nach Verwundung steht die Zelluloseablagerung um Fremdkörper herum nahe. Am bekanntesten sind die Zellulosescheiden, mit welchen die Myzelfäden der Brandpilze vielfach vom Plasma ihrer Wirtszellen umgeben werden (Literatur bei v. Guttenberg [29]). Weiterhin werden die in Mykorrhizen liegenden Pilzmassen nach Verdauung seitens der Wirtszellen mit Zellulose umscheidet (W. Magnus [70]); Shibata sah in ähnlichen Fällen statt der Zellulose eine amyloidähnliche Substanz entstehen (128). —

B. Pathologie der Gewebe.

Über diesen Teil der pathologischen Pflanzenanatomie habe ich mich in meinem wiederholt zitierten Handbuch bereits so ausführlich ausgesprochen, dass ich hier fast für alle nachfolgenden Abschnitte auf seinen Inhalt und seine Literaturnachweise verweisen darf. Um mich nicht zu wiederholen, oder um nicht in ein Selbstreferat zu verfallen, will ich mich an dieser Stelle darauf beschränken, besonders wichtige Arten pathologischer Gewebsveränderungen zu besprechen, und will hiernach zum Schluss in aphoristischer Behandlung einige allgemeine biologische Fragen zur Sprache bringen.

Bei anormalen Vorgängen der Gewebsbildung kann es sich handeln um

Hypoplasie d. h. die Gewebe erreichen hinsichtlich der Grösse oder Zahl der Zellen oder ihrer Differenzierung nicht den Grad des normalen. Besonders auffallend sind die Fälle, in welchen die Gewebsdifferenzierung gehemmt erscheint. — Oder es liegt vor

Hypertrophie d. h. die Gewebe unterscheiden sich von den normalen durch die abnormale Grössenzunahme ihrer Zellen.

Hyperplasie liegt dann vor, wenn abnormale Zellenteilung (Zellenwucherung) erfolgt.

Weiterhin sei der bescheidenen Gewebsveränderung gedacht, die der Zerfall in einzelne Zellen mit sich bringt, sowie der Erscheinung der Gewebsrestitution.

Zerfall.

Wenn der für die Pflanzen im allgemeinen so charakteristische feste Verband der Zellen sich lösen und Mazeration erfolgen soll, so müssen entweder die Mittellamellen durch irgendwelche vom Plasma gelieferten Stoffe gelöst — oder sie müssen gesprengt werden, dadurch dass die Zellen sich mehr und mehr abrunden und ihre Kontaktflächen dabei immer kleiner werden lassen. Zerfall als pathologische Gewebsveränderung ist bisher nur bei niederen Organismen, insbesondere bei Algen beobachtet und von Tobler (143) eingehend studiert worden. Weiterhin vergleiche man die Mitteilungen von Klebs (47, S. 331) über Hormidium und von Benecke (6) über Konjugaten.

Hypoplasie.

Ernährungsstörungen aller Art, Kultur im Dunkeln, welche die Assimilation ausschliesst, Kultur im feuchten Raum, der die Transspiration herabsetzt, Nahrungsentzug durch Parasiten pflanzlicher oder tierischer Natur usw. können Hypoplasie hervorrufen; die Zellen bleiben klein, die Zahl der Zellenschichten, welche ein Gewebe zusammensetzen, bleibt gering, die Gewebe selbst bleiben einander ähnlich anstatt sich zu differenzieren und im extremen Fall bestehen schliesslich ganze Organe nur aus einerlei Zellen. Ein anschauliches Beispiel stellt Fig. 6 dar links ist der Querschnitt durch ein normales Thallusstück des Lebermooses Lunularia dargestellt, rechts der Querschnitt durch ein bei Lichtabschluss kultiviertes Exemplar (nach Beauverie [4]), dessen Gewebe fast völlig homogen sind, während der normale Thallus oben eine deutlich ausgeprägte Epidermis, darunter das charakteristische Assimilationsgewebe und schliesslich eine Lage fast farblosen Parenchyms mit netzartig verdickten Zellen unterscheiden lässt. Ebenso liegen die Verhältnisse bei den höheren Pflanzen und ihren komplizierteren Geweben. Es gibt kein Organ, dessen Gewebedifferenzierung nicht schliesslich ganz oder fast völlig ausgeschaltet werden könnte; die Erscheinungen der Gewebshypoplasie sind somit viel mannigfaltiger und sind sehr viel

häufiger als z. B. beim Menschen (vergl. Küster [65]). Der Grund dafür liegt vielleicht darin, dass die Vegetationspunkte und jungen, erst halb differenzierten Teile der Pflanze allen möglichen hemmenden äusseren Einflüssen ausgesetzt sind. — Pflanzen, deren Gewebe irgendwelchen Grad der Hypoplasie aufweisen, können im allgemeinen normale Teile produzieren, sobald die Ernährungsverhältnisse wieder normal geworden sind. Inwieweit die schon gebildeten Teile nach Auf-

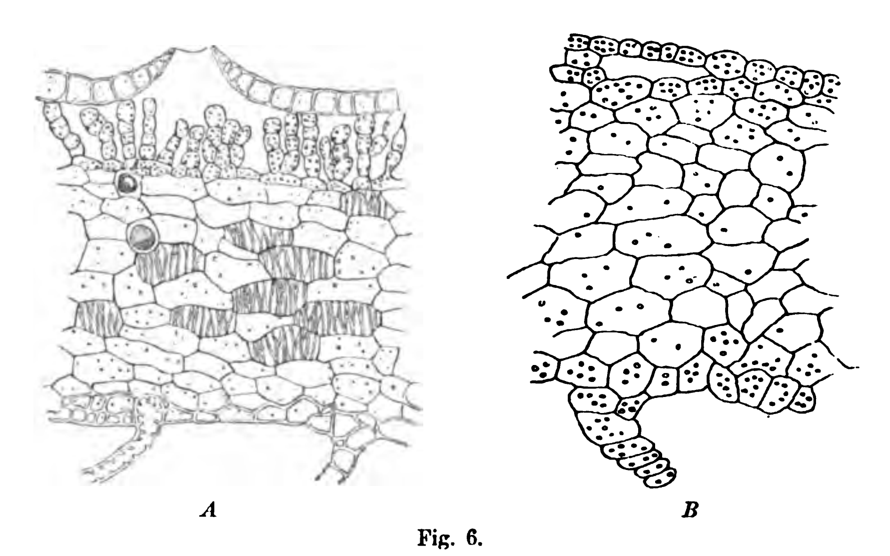


Fig. 6.

Hemmung der Gewebedifferenzierung. — *A* Querschnitt durch einen normalen Thallus von Lunularia (nach Nestler; Erklärung im Text). *B* Querschnitt durch ein etioliertes Thallusstück (nach Beauverie): das Gewebe zeigt fast gar keine Differenzierung mehr und ist nahezu „homogen“

besserung der Lebensbedingungen noch normal werden können, ist noch nicht hinreichend erforscht (einige Angaben über etiolierte, später am Licht kultivierte Pflanzen bei Kühlhorn [60]).

Die wichtigsten Arten der Gewebshypoplasie, die sich bei höheren Pflanzen jederzeit beobachten lassen, sind die, welche in allzu dürftiger Ausbildung der mechanischen Gewebe bestehen (im Dunkeln kultivierte Leguminosen, Grashalme usw. sind nicht imstande sich aufrecht zu halten), oder in zu schwacher Entwickelung der Leitbündel oder des Mesophylls: das letztere besteht gewöhnlich aus mehreren verschiedenartigen Schichten, die Zellen der oberen Lagen sind lang gestreckt und palisadenförmig (Palisadenparenchym), die der unteren Schichten rundlich und durch grosse Interzellularräume voneinander getrennt, (Schwammparenchym) [Fig. 7 *A*, *p* und *sch*]; bei Hypoplasie des Mesophylls sind entweder die Palisaden dürftig entwickelt, oder sie fehlen ganz, so dass das Mesophyll schliesslich durchweg aus homogenem Parenchym be-

steht (Fig. 7 *B*). Vergleichen wir die verschiedenen Gewebe auf ihre Empfindlichkeit hin, so stellt sich heraus, dass z. B. das Mesophyll schon Hypoplasie zeigt, wenn andere Gewebearten noch unbeeinflusst bleiben; die Ausbildung des Mesophylls lässt somit am leichtesten erkennen, ob bestimmte Störungen in der Ernährung vorgelegen haben. Besonders wirksam sind diejenigen Störungen, welche durch Herabsetzung der Transpiration bedingt werden. Seit Stahls (132, 133) Untersuchungen ist bekannt, dass an demselben Baum die vom Sonnenlicht direkt getroffenen und die im Schatten befindlichen Blätter verschiedene Struktur haben; ich erwähne den Unterschied zwischen Sonnen- und Schattenblättern (vergl. Fig. 7 *A* und *B*) hier, weil es

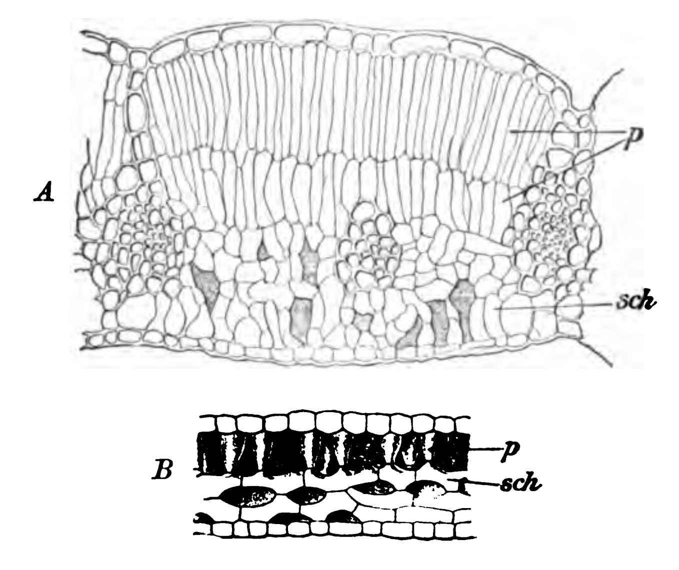


Fig. 7.

Unterschied zwischen Sonnen- und Schattenblättern (nach Stahl). *A* Sonnenblatt der Buche; das Gewebe ist dicht, die Pallisaden (*p*) sehr reichlich entwickelt. *B* Schattenblatt der Buche; die Zahl der Gewebeschichten ist geringer. Die Gewebetextur sehr locker; das Pallisadengewebe ist nur eine Zellenlage stark.

sich bei letzteren nach meiner Meinung (a. a. O., S. 49) um eine Hemmungsbildung, um Hypoplasie der Gewebe handelt; die Nötigung, eine zweckmässige Anpassung der Blätter an die Lichtverhältnisse, mit Stahl und A. Müller (85) anzunehmen, scheint mir nicht vorzuliegen. Auch wenn sich erweisen lässt, dass die Schattenblätter mit ihrer unvollkommenen Gewebestruktur im Schatten besser funktionieren als Sonnenblätter (A. Müller), so ist damit die Auffassung der Schattenblätter als Hemmungsbildung noch nicht widerlegt (vergl. hierzu besonders Detto [16], auch Küster [64], Jahresbericht 1904). — Nordhausens (99a) Beobachtung, dass Sonnen- und Schattenzweige der Buche dann, wenn sie

in Wasser stehend unter verschiedenen Beleuchtungsbedingungen ihre Blätter entfalten, unabhängig von den ihnen gebotenen Licht- und Feuchtigkeitsverhältnissen Sonnen- und Schattenblätter tragen und sich in mancher Beziehung gleich selbständigen Varietäten verhalten, lässt sich vielleicht auch ohne die Annahme einer Fixierung jener Eigenschaften erklären; die Sonnenzweige haben ein sehr viel kräftigeres, stärkegefülltes Mark als die Schattenzweige und sind insofern diesen vielleicht in ihren Ernährungsverhältnissen voraus, unabhängig von den bei künstlicher Kultur gebotenen Bedingungen.

Die übrigen, über Gewebshypoplasie berichtenden Arbeiten der letzten Jahre (z. B. von Bonnier [8], Bédélian [5] u. a.) enthalten nichts von prinzipieller Bedeutung.

Hypertrophie.

Davon, dass bei gesteigerter Ernährung oder nach lokaler Nährstoffhäufung infolge irgendwelcher Reizung (Verwundung, Infektion) die Zellen wachsen können und sich eventuell auch teilen, war schon oben die Rede. Hier soll zunächst nur von denjenigen Krankheiten die Rede sein, bei welchen die Zellenvergrösserung nicht als Vorbereitung für Zellenvermehrung auftritt, oder bei welchen neben hypertrophischen Veränderungen auch hyperplastische eintreten können, sondern nur von denjenigen, die geradezu durch das Ungeteiltbleiben abnorm grosser Zellen gekennzeichnet werden. Solche histologisch wohldefinierbaren Krankheiten sind z. B. die hyperhydrischen Gewebe, gewisse Gallenformen und die Gefässthyllen — letztere gehören freilich ebensosehr zur normalen, wie zur pathologischen Anatomie.

Die hyperhydrischen Gewebe sind gekennzeichnet durch stark verlängerte, farblose, inhaltsarme Zellen, deren Eigentümlichkeiten schon bei Besprechung der hydropischen Degeneration uns beschäftigten. Im allgemeinen handelt es sich um Zellen des Grundgewebes und der sekundären Rinde, seltener um Teile der Epidermis. Bei Kultur im feuchten Raum und bei herabgesetzter Transspiration wachsen die Zellen der Rinde in radialer Richtung, die des Mesophylls senkrecht zur Blattfläche mächtig heran, so dass die sie bedeckenden Korkschichten bezw. die Epidermis oft in weit klaffenden Rissen gesprengt werden. Ich unterscheide zwischen Rindenwucherungen, Intumeszenzen und Lentizellenwucherungen. Die ersteren sind besonders an Ribes aureum gut zu studieren, man vergl. das Habitusbild in Fig. 1 (S. 412). Die Intumeszenzen entstehen auf Blättern, seltener auf Sprossen (z. B. Küster [63]) oder in Blüten (Sorauer [131]) und auf Früchten (Küster [67 a]); die neuere Literatur hat sich wiederholt mit ihnen beschäftigt — teils mit

neuen Pflanzen bekannt gemacht, welche zur Intumeszenzbildung gebracht werden können, deren Nennung hier aber wohl überflüssig ist, teils die Bedingungen ihres Entstehens näher erforscht. Nach Dale (10) ist Licht für ihre Bildung erforderlich, doch konnte ich mit Fällen bekannt machen (63 b, 67 a), in welchen Intumeszenzen auch im Dunkeln gebildet werden; ich möchte hier noch darauf hinweisen, dass auch die den Intumeszenzen so nahe verwandten Rinden- und Lentizellenwucherungen — zumal die letzteren, auf die sogleich zurückzukommen sein wird — im Dunkeln üppig sich entwickeln. Von Interesse sind Schrenks (122) Angaben, nach welchen bei Kohlblättern die Behandlung mit Kupfersalzlösungen die Bildung von Intumeszenzen befördern soll. Eine weitere Prüfung der Frage wäre sehr erwünscht. Nach meiner Ansicht (67 a) handelt es sich bei den von Schrenk beschriebenen Gebilden um kallusartige Produkte, die an den durch das Kupfer vergifteten Blattstellen hervorwuchern.

Den Habitus einer Blattintumeszenz soll Fig. 2 (S. 413) veranschaulichen. Die Lentizellenwucherungen entstehen als weisse, flockige, manchmal recht voluminöse Zellenhäufchen an den Lentizellen und können histologisch als Rindenwucherungen im kleinen bezeichnet werden. — Über die Bedeutung der Sauerstoffversorgung für die Produktion hyperhydrischer Gewebe habe ich (62) einige Mitteilungen gemacht.

Bei manchen Pflanzen kommen bei der Bildung der Intumeszenzen neben den starken Hypertrophien auch Zellteilungen, bei manchen sogar durchweg nur solche zustande; in diesem Falle zeigen die Intumeszenzen einen ganz anderen Habitus. —

Die langen Schläuche der hyperhydrischen Gewebe sind fast immer zylindrisch geformt. Ausnahmen bei Küster (67 a) erwähnt.

Schliesslich möchte ich noch die von Haberlandt (62) beschriebenen „Ersatzhydathoden" von Conocephalus ovatus erwähnen, die histologisch durchaus den Intumeszenzen gleichen und keine Sonderstellung beanspruchen können. Wenn man die wasserabscheidenden Organe (Hydathoden) der genannten Pflanze durch Sublimatbepinselungen tötet, scheint in den Organen besondere Wasserfülle einzutreten und sie zur Bildung von Intumeszenzen anzuregen. Vielleicht ist aber auch bei ihnen dieselbe Deutung zulässig, die ich soeben für Schrenks Intumeszenzen zu geben versucht habe (s. o., Küster [67 a]). Haberlandt sieht in ihnen zweckmässige Gebilde und nennt sie Ersatzhydathoden, da auch von ihnen Wasser ausgeschieden wird. In der Produktion dieser vergänglichen Wucherungen eine zweckmässige Wachstumsreaktion des Organismus zu finden, halte ich nicht für berechtigt. Hier wie bei anderen Gelegenheiten scheinen mir die Bemühungen, abnorme

Wachtumserscheinungen als zweckmässige Vorgänge zu deuten, keine überzeugenden Resultate erzielt zu haben. —

Als Erineum- oder Filzgallen bezeichnet man Milbengallen, die in samtartigen Überzügen auf den infizierten Pflanzenteilen bestehen. Fast immer handelt es sich dabei um Zellenhypertrophien, und zwar um vergrösserte Epidermiszellen, deren Eigentümlichkeiten schon früher besprochen worden sind. Fig. 4 (S. 432) zeigt den Querschnitt durch ein

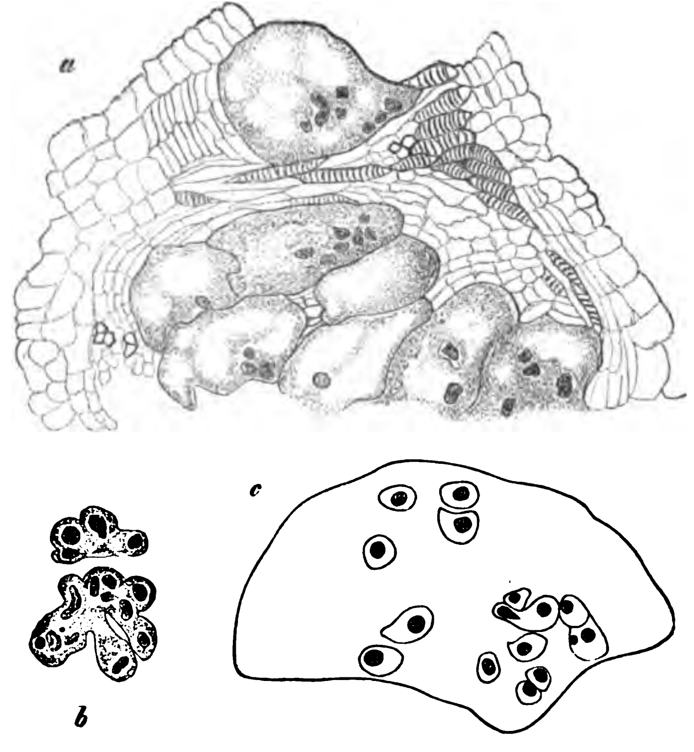


Fig. 8.

Vielkernige Riesenzellen aus einer Älchengalle von Circaea lutetiana. *a* Querschnitt durch das Zellengewebe, in welchem mehrere Riesenzellen sichtbar sind. Die Kerne beginnen bereits zu zerfallen. *b* Unregelmässig gelappte Kerne aus einer Riesenzelle (Amitose durch „Sprossung"); in ihnen zahlreiche Nukleolen. *c* Einzelne Riesenzellen mit zahlreichen Kernen (nach Tischler).

Stückchen eines infizierten Lindenblattes: auf beiden Seiten sind zahlreiche Epidermiszellen zu langen Schläuchen ausgewachsen. Welche Formen diese Zellen bei manchen Arten der Filzgallen annehmen können, ist ebenfalls schon oben auseinander gesetzt worden.

Hypertrophische Veränderungen des Grundgewebes ohne gleichzeitige Teilungen finden sich bei nur wenigen Gallen. Fig. 3 stellt einen Teil der Blasengalle von Viburnum Lantana dar (s. o., S. 428). —

Die Thyllen schliesslich, die sich in alternden und in verwundeten Gefässen finden und als Auswüchse benachbarter Parenchymzellen, die sich in das Lumen der Gefässe vorstülpen, schon seit langer Zeit bekannt sind, bleiben in der Mehrzahl der Fälle einzellig. Ausnahmen beschrieb Winkler (156). Über die Ursachen ihres Entstehens sind wir nur unvollkommen unterrichtet; Winkler findet, dass sie nach Unterbrechung des in den Gefässen geleiteten Wasserstromes entstehen.

Schliesslich sind noch die Gallen zu erwähnen, in welchen vielkernige Riesenzellen sich finden. Über das Verhalten der Kerne in ihnen war schon oben die Rede. Zellen dieser Art treten vornehmlich in Älchengallen auf. Man vergl. Fig. 8.

Hyperplasie.

Wenn auf irgendwelche Veranlassung hin ein Überschuss von Zellen produziert wird, so handelt es sich fast immer um Neubildungen, die histologisch sich von ihrem Mutterboden irgendwie unterscheiden. Nur in seltenen Fällen von untergeordneter Bedeutung stimmt das neu hinzukommende abnorme Gewebe mit dem entsprechenden normalen überein, und dann handelt es sich fast stets um Neubildungen bescheidenen Umfanges.

Diese Mitteilungen werden vielleicht an einige, in der biologischen Literatur oft wiederholte Angaben erinnern, nach welchen es gelingt, durch mechanischen Zug eine Verstärkung der mechanischen Gewebe im Pflanzenkörper hervorzurufen, wie Hegler (siehe Pfeffer (110) es angegeben hatte, oder sogar ihre Bildung in Organen zu veranlassen, welche normalerweise überhaupt keine solchen enthalten. Diese Mitteilungen über „Aktivitätshyperplasie" haben sich nicht bestätigen lassen, und es mag nachdrücklich darauf verwiesen werden, dass die neueren Autoren übereinstimmend negative Resultate bei ihren Nachprüfungen erzielt haben (Wiedersheim [154], Küster [62, S. 141], Ball [3]). Dieses oft zitierte Beispiel für zweckmässige Reaktionen seitens des Organismus unter abnormen Bedingungen ist also nicht zutreffend. — Hingegen ist es gelungen, durch einseitige Mehrinanspruchnahme ein exzentrisches Dickenwachstum gewaltsam gekrümmter Sprosse experimentell herbeizuführen (Vöchting [148]); vergleichbares liegt wohl auch bei der Bildung des Rotholzes in Fichten- und Tannenstämmen vor (Küster [62, S. 142]). —

Die histologischen Unterschiede, welche wie gesagt, zwischen den Neubildungen und ihrem Mutterboden bestehen, können verschiedener Art sein: entweder die anormale Wucherung stellt eine vereinfachte Wiederholung des normalen Gewebes dar, und die Differenzierung ist

bei ihr eine bescheidenere als bei diesem, oder die Wucherung ist histologisch betrachtet ein Gebilde sui generis, das manche Eigentümlichkeiten in Qualität und Anordnung der einzelnen Zellen aufweist, die dem normalen Gewebe fehlen. In dem ersten Fall wollen wir von Kataplasie sprechen; die Gewebe, die durch sie entstehen, erinnern durch den Mangel an Differenzierung an diejenigen, welche oben im Abschnitt über „Hypoplasie" zu behandeln waren. Die kataplastischen Wucherungen sind übrigens im allgemeinen schon durch äusserlich wahrnehmbare Merkmale gekennzeichnet, insofern ihnen bestimmte, für das betreffende Krankheitsbild charakteristische Formen- und Grössen-

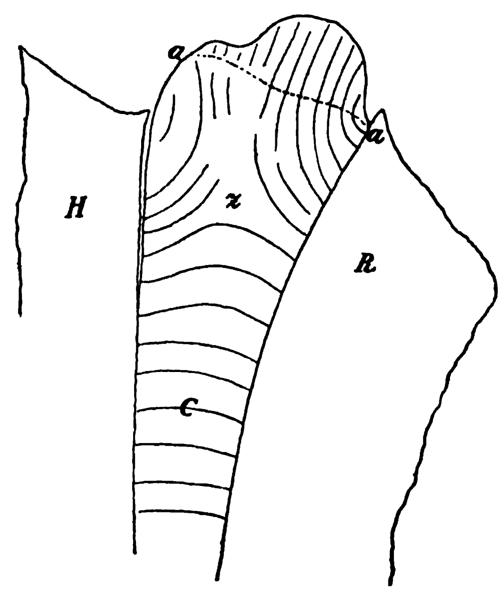


Fig. 9.

Bildung der Kallusgewebe. Längsschnitt durch einen Ulmensteckling, zwischen dessen Holz (*H*) und Rinde (*R*) sich ein kräftiger Keil von Wundgewebe (*C*) gebildet hat. Die eingetragenen Linien deuten die Richtung der aus den segmentierten Kambiumzellen hervorgegangenen Zellenreihen an, die bei *z* zerreissen und unregelmässig werden. Bei *a*—*a* ein nachträglich im Kalluswulst gebildetes Meristem.

verhältnisse abgehen. In dem zweiten Fall liegt Prosoplasie vor; die Neubildungen sind stets durch bestimmte Form- und Grössenverhältnisse ausgezeichnet und an ihnen ohne weiteres kenntlich; ihre Struktur ist zuweilen ausserordentlich kompliziert und weist Gewebeformen auf, die nicht nur ihrem Mutterboden, d. h. dem sie tragenden Organ, sondern der betreffenden Pflanzenspezies überhaupt fremd sind.

Was die Ätiologie der kataplastischen und prosoplastischen Wucherungen betrifft, so lassen sie fast alle sich auf Reize zweierlei Art zurückführen: auf Wundreiz und auf Infektion durch Parasiten; es handelt sich bei ihnen also entweder um Wundgewebe oder um Gallen.

Wundgewebe.

Wundgewebe — mehr oder minder umfangreich — kann an allen Organen der Pflanzen entstehen, und an seiner Produktion können sich mehr oder minder lebhaft alle Gewebearten beteiligen. Die umfänglichsten, auffallendsten und kompliziertesten Wundgewebe sind diejenigen, die sich entwickelungsgeschichtlich vom Kambium ableiten, von jener dünnen, aus teilungsfähigen Zellen zusammengesetzten Gewebeschicht zwischen Holz und Rinde, durch deren tangentiale Zellenteilungen beim normalen Dickenwachstum der Äste und Stämme nach

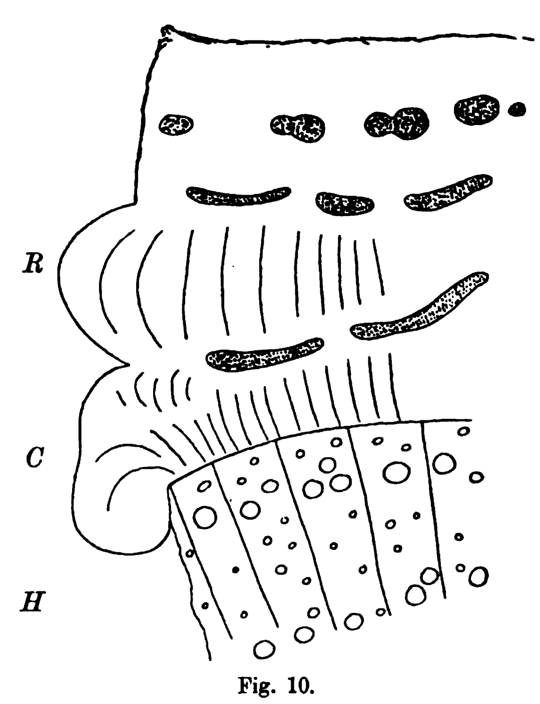


Fig. 10.

Bildung des Kallusgewebes. Querschnitt durch die Spitze eines schief zugeschnittenen Populusstecklings. *H* Holz, *C* das Kallusprodukt des Kambiums, *R* das Kallusprodukt der (sekundären) Rinde. Die dunkel gehaltenen Gewebsinseln sind die Querschnitte durch die mechanischen (dickwandigen) Gewebsanteile der Rinde.

innen und aussen immer neue Holz- resp. Rindenelemente reihenweise angesetzt werden. Unter dem Einfluss der Verwundung setzen die Kambiumzellen ihre gewohnte Teilungsfähigkeit in beschleunigtem Tempo fort, teilen sich dabei aber auch noch in der Quere, so dass aus den normalen langgestreckten Zellen ganze Reihen kurzer parenchymatischer werden, welchen ihre Teilungsprodukte in der Form natürlich gleichen.

In der unmittelbarsten Nähe der Wunde geht die Vermehrung der Zellen am schnellsten vor sich, in grösserer Entfernung langsamer, so dass sich zwischen Holz und Rinde eine Art Keil einschiebt, der seine

breite Seite der Wundfläche zuwendet, und dessen Gewebe an dieser selbst noch wulstig hervorquillt. Fig. 9 stellt einen Teil von einem Längsschnitt durch einen kleinen Steckling dar, dessen Wundgewebe schon stattlich herangewachsen ist. Man nennt diese aus undifferenziertem oder nur wenig differenziertem Parenchym gebildete Masse Kallus. An Längswunden — man vergleiche das Querschnittsbild in Fig. 10 — lässt sich dieselbe Wucherung wiederfinden. Die Abbildung lässt im besonderen noch erkennen, dass nicht nur die an das Holz angrenzende Gewebeschicht, das Kambium, sondern auch die sekundäre Rinde, die zum Teil aus lebendigen, wachstumsfähigen Zellen besteht, viele Zellenteilungen erfahren und an der Bildung des Kalluswulstes sich stark beteiligt hat. In noch anderen Fällen sieht man auch das Mark zum Kallus heranwachsen und bei Bäumen, welche zwischen Mark und Holz noch ein inneres Phloem besitzen, wuchert auch dieses in Kallusform hervor. Was für Gewebewülste an der Schnittfläche eines Stecklings oder dergl. schliesslich entstehen können, veranschaulicht Fig. 11. — Im Kallusgewebe selbst kann eine Differenzierung insofern eintreten, als besondere Zellenlagen als neue Meristeme sich etablieren und den Kallus durch ihre Teilungstätigkeit vergrössern helfen — ferner dadurch, dass hie und da einzelne Elemente zu primitiven Holzzellen, zu parenchymatischen Tracheiden, sich ausbilden. In demjenigen Teil des Kallus, welcher zwischen Holz und Rinde gleichsam eingekeilt liegt, werden nach und nach nicht nur zahlreiche Elemente zu Holz- und Rindenzellen einfacher Art ausdifferenziert („Wundholz"), sondern im Laufe der folgenden Monate und Jahre werden die vom Kambium neugebildeten Zellen den normalen Holz- und Rindenzellen wieder ähnlich. Inzwischen hat sich auf der Wundfläche ein starker Wulst (dessen Anfänge in Fig. 10) holzigen Gewebes gebildet, der über die blossgelegte Stelle immer weiter sich vorschiebt und einen völligen Verschluss der Wundfläche „anstrebt". Die wulstigen Ränder und Verbildungen der Stammoberfläche, deren Form mit der der Wunde sehr wechseln kann, bezeichnet man mit einem der Phytopathologie alten Stils entlehnten Ausdruck als „Krebs". „Krebs" kommt an Bäumen nicht nur nach Verwundung, sondern auch nach Frostschäden, welche grössere oder kleinere Stücke der Rinde zum Absterben bringen, sowie nach Beschädigungen durch Parasiten zustande. Der letzte Umstand, auf den später noch kurz zurückzukommen sein



Fig. 11.
Kallusgewebe eines Pappelstecklings.

wird, ändert nichts daran, dass der Krebs der Bäume eine Reaktion der wachstumsfähigen Teile auf Verwundung ist und ursächlich von der Besiedlung durch fremde Organismen ganz unabhängig sein kann. Entwickelungsgeschichtlich besteht, wie aus dem Gesagten hervorgeht, nicht die geringste Ähnlichkeit zwischen ihm und den malignen Gewebsneubildungen beim Menschen. — Das abnorme Holz, das sog. Wundholz, unterscheidet sich vom normalen in erster Linie durch seine primitive Struktur, die Zellen haben parenchymatischen Charakter statt prosenchymatischen, und das ganze Gewebe erscheint daher durch und durch so gut, wie gleichartig. Merkwürdig ist, dass bei Koniferen, deren Holz unter normalen Verhältnissen frei von Harzgängen ist (Abies-Arten), das Wundholz solche enthält (vergl. Mäule [77]).

Kurz zu erwähnen ist eine andere Form der Wundgewebe, die an fleischigen, parenchymatischen Organen am besten sich studieren lässt, und bei der es sich um die Produktion einiger Schichten Kork handelt. Seit langer Zeit bekannt und auch in neuerer Zeit oft beschrieben, ist die Wundkorkbildung der Kartoffel (vergl. Olufsen [100], Appel [2]). Der Kork besteht aus meist sehr weitlumigen zarten Zellen.

Entsprechend der einfachen Struktur der Wundgewebe handelt es sich bei ihrer Produktion stets um „Kataplasie“ (s. o.).

Gallen.

Von allen anormalen Gewebewucherungen der Pflanzen nehmen die Gallen das meiste Interesse für sich in Anspruch. Ihrer Form und ihrer Struktur nach betrachtet, stellen sie eine recht mannigfaltige Gesellschaft dar, nur durch biologische Merkmale lässt sich die Gruppe gut umgrenzen. Als Gallen bezeichnet man abnorme Wachstumsprodukte der Pflanzen, die von irgendwelchen Parasiten hervorgerufen werden und mit diesen in irgendwelchen ernährungsphysiologischen Beziehungen stehen.

Nach ihrer Form hin betrachtet lassen die Gallen zweierlei Gruppen unterscheiden: Organoide Gallen, bei welchen es sich um Metamorphose oder Neubildung von Organen handelt (z. B. Hexenbesen, „Wirrzöpfe“, Füllungen von Blüten, Vergrünungen usw.) und histioide, bei welchen abnorme Gewebe produziert werden (z. B. Filzgallen s. o., die verschiedenen Arten von „Galläpfeln“ usw.). Wir haben es bei unseren Besprechungen über pathologische Anatomie nur mit den histioiden zu tun.

Prüfen wir die histioiden Gallen auf ihre Struktur hin, so springt ein wichtiger Unterschied ins Auge: Bei vielen Gallen entstehen dieselben Gewebe, dieselben kataplastischen Wucherungen, die als Wundgewebe soeben zu beschreiben waren, während bei einer zweiten

Gruppe in der Zusammensetzung der Gewebe und der Form der ganzen Wucherung ganz neuartige Charaktere sich erkennen lassen; im letzteren Falle liegen Prosoplasie und prosoplastische Wucherungen vor. Neubildungen dieser Art finden sich nur unter den Gallen, — Wundgewebe haben niemals prosoplastischen Charakter; ja die prosoplastischen Wucherungen stellen überhaupt eine Spezialität der pflanzlichen Organismen dar, da alle vom Menschen und von den Tieren her bekannten Wucherungen nach unserer Unterscheidung den kataplastischen Gebilden zuzurechnen sind. Auch die Tumoren, die eine gewisse äussere Ähnlichkeit mit den Gallen erkennen lassen, sind kataplastischer Natur. Die Teratome, welche durch die Selbständigkeit ihres „Bildungstriebes" an die Gestaltungsfähigkeit der prosoplastischen Wucherungen erinnern, dürfen mit diesen ebenfalls nicht gleich gestellt werden, da die Ätiologie sie als Gebilde sui generis ohne weiteres kennzeichnet. Ausführlicheres über den Vergleich zwischen Tumoren und Pflanzengallen bei Küster (65). —

Prüfen wir die Gallen auf ihre Erzeuger hin, so haben wir Pilzgallen einerseits und von Tieren, zumal von Insekten, erzeugte andererseits voneinander zu trennen. Die beiden ätiologischen Gruppen fallen zwar mit histologischen nicht völlig zusammen, lassen sich aber mit ihnen insofern in Beziehung setzen, als die von Pilzen erzeugten Gallen („Mycocecidien") fast durchweg kataplastische Struktur haben (vgl. über Ausnahmen Küster [62], v. Guttenberg [29], Trotter [146]), während unter den Zoocecidien sich sowohl kataplastische als auch prosoplastische finden.

Wir gehen hiernach dazu über, aus Entwickelungsgeschichte und Anatomie der Gallen einige wichtige Daten hervorzuheben.

Die Übereinstimmung der kataplastischen Gallen mit den Wundgeweben d. h. mit Kallus und Wundholz, führt zu der Vermutung, dass bei diesen wie bei jenen gleiche Reize wirksam sein könnten; und die Eigenart der prosoplastischen Gallen nötigt zu der Annahme, dass bei ihrer Entstehung auch Faktoren eigener Art im Spiele sind. Ich glaube allerdings, dass die Reize, welchen die kataplastischen Gallen ihre Entstehung verdanken, in erster Linie Wundreize sind, auch wenn ihrer Bildung keine groblichen Verletzungen des Kambiums usw., keine Beseitigung irgend welcher Gewebsschichten vorausgeht, sondern nur die Verletzung der Zellen durch die zarten Saugorgane des Pilzes oder der Insekten, von welchen ein sich immerfort wiederholender Wundreiz ausgeht; jedenfalls finden wir alle Eigentümlichkeiten der Wundgewebe bei den kataplastischen Gallen wieder, die grossen saftreichen, chlorophyllarmen Zellen des Kallus, die „Parenchymatisierung" des Wundholzes (Fig. 12 und 13), die Anlage abnormer Harzgänge im Holz

usw.; dem Wundholz histologisch ganz gleichzustellen, ist das „Gallenholz“ das nach Infektion durch Pilze (Gymnosporangium, Peridermium usw.) oder Tiere (Schizoneura lanuginosa usw.) entsteht und zu „Krebsbildungen“ führt wie Überwallung nach Verwundung (s. o.). Fig. 14 zeigt einen krebsigen Apfelbaumzweig nach Besiedelung durch die bekannte Blutlaus (Schizoneura lanuginosa). Andererseits ist zuzugeben, dass mit der Annahme von Wundreizen allein die Bildung vieler kataplastischer Gallen keineswegs hinreichend erklärt ist.

Schwer zu beantworten ist die Frage, welche Faktoren besonderer Art bei der Entstehung der prosoplastischen Gallen wirken mögen.

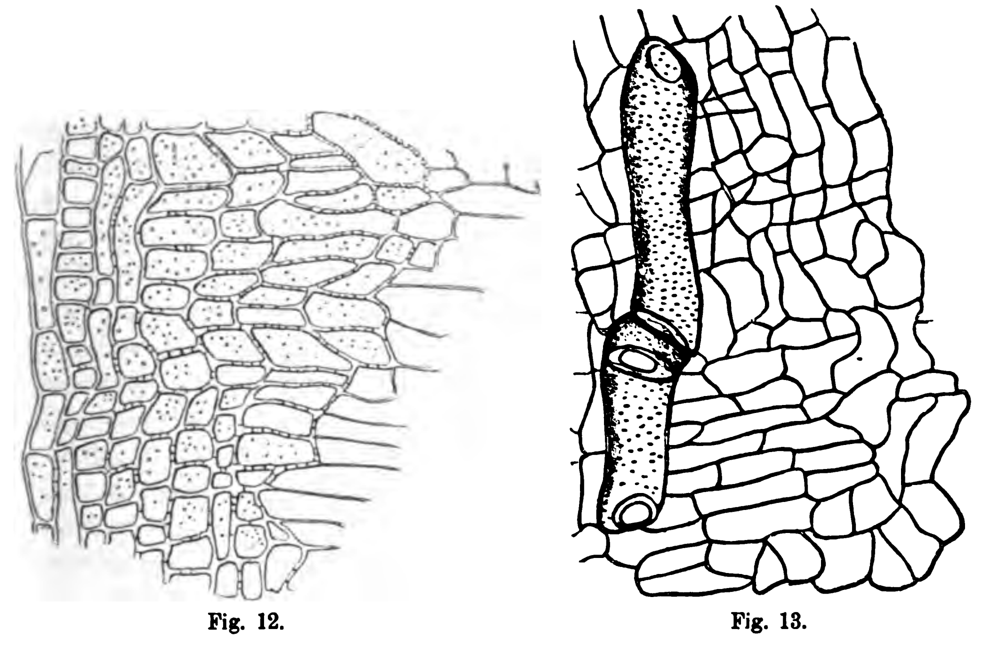


Fig. 12. Fig. 13.

Struktur einer kataplastischen Galle (Blutlaus auf Apfelbaum).

In Fig. 12 sind die Zellen des völlig „homogen“ gewordenen Holzes noch in deutlich erkennbare Reihen geordnet.

Fig. 13 zeigt bei noch weiter gehender Veränderung des Holzes nur noch dünnwandiges Holzparenchym, in welchem zwei einzelne Tracheiden liegen (nach Prillieux).

Experimentell erwiesen ist hierüber zur Zeit noch nichts; wahrscheinlich aber sind bestimmte chemische Stoffe im Spiel, welche das von den Gallenorganismen besiedelte Gewebe zu Wachstumsleistungen besonderer Art anregen, und welche auch die Differenzierung des neugebildeten Gewebes beeinflussen. Durch Flächenwachstum der infizierten Blattstellen entstehen entweder Vorstülpungen, Beutel, Schläuche von verschiedener Form und Grösse („Beutelgallen“), oder durch Umwallung des Gallentieres entsteht ein Ringwulst, der an Höhe mehr und mehr zunimmt und sich schliesslich durch Verwachsung seiner Ränder über

dem Parasiten schliessen kann („Umwallungsgallen"), oder das Ei wird von der Gallenmutter von vornherein ins Innere eines Organes anstatt auf seine Oberfläche abgelegt, und es bildet sich durch Wucherung des umliegenden Gewebes ein mehr oder minder umfangreicher, allseits geschlossener Knoten, in dessen Innerem der Parasit lebt („Markgallen").

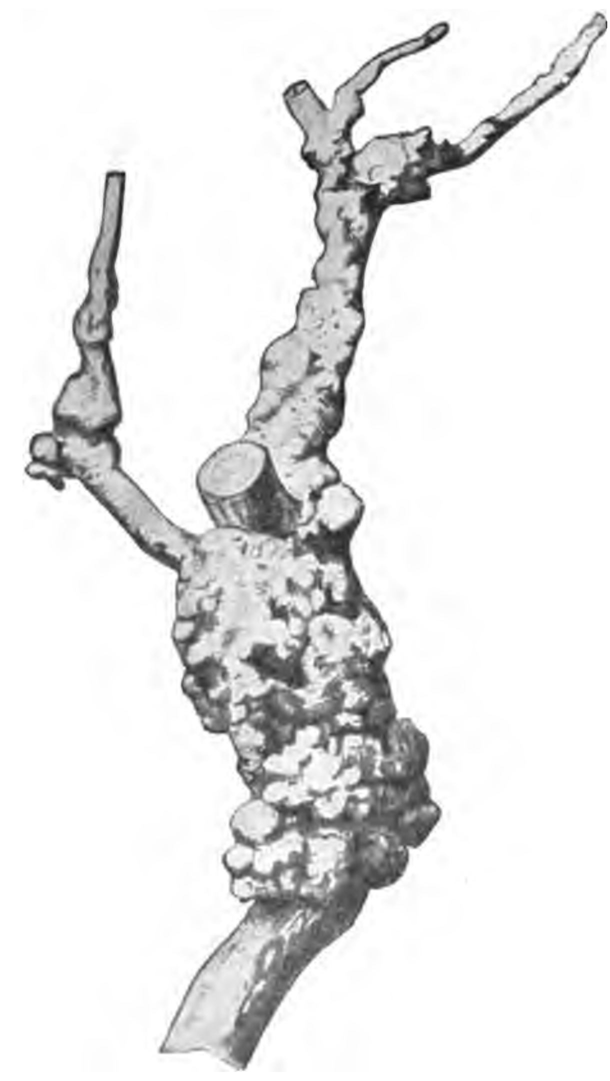


Fig. 14.

Kataplastische Gallenwucherung, gleichzeitig Beispiel für sog. Krebsbildungen: ein seit mehreren Jahren von der Blutlaus infizierter Zweig des Apfelbaumes (nach Prillieux).

Auf welche Wachstumsvorgänge im einzelnen ist das Zustandekommen der charakteristischen Gallenformen zurückzuführen? Verschiedenerlei ist hierbei zu berücksichtigen. Wenn sich unter dem Ein-

fluss von Gallmilben oder Aphiden auf einem Blatte kleine Beutel bilden, so kommen diese offenbar durch Wachstum der infizierten Blattstelle in der Richtung der Blattfläche zustande. Das Blatt wächst zwar auch ein wenig in die Dicke, aber ausschlaggebend bleibt doch das intensive Wachstum in der Richtung der Blattfläche. Ferner ist zu beachten: An diesem „Flächenwachstum" beteiligen sich alle Zellschichten des Blattes, diese freilich nicht alle mit gleicher Intensität; denn wenn wir sehen, dass die von den Gallentieren besiedelte Seite des Blattes ständig zur Innenseite der Blattbeule wird, und die Tiere infolgedessen ins Innere der Galle geraten, dürfen wir folgern, dass die unmittelbar den Gallentieren ausgesetzten Schichten am wenigsten und die entfernteren stärker wachsen, so dass diese zur konvexen, jene zur konkaven Seite der Beutelgalle werden. Der Fall, dass die am stärksten gereizten Teile nicht am stärksten wachsen, sondern dass das Maximum der Wachstumstätigkeit erst in einem gewissen Abstand von der Infektionsstelle liegt, kehrt auch in anderen, anders gearteten Fällen wieder. Bei vielen Umwallungsgallen, deren früheste Stadien einen um das Gallentier sich aufwölbenden Gewebering darstellen, liegen Gallenformen vor, die hauptsächlich durch Dickenwachstum zustande kommen. Die Umrisse des Geweberinges veranschaulichen sehr gut den Grad der anregenden Wirkung, den das hypothetische Gallengift auf die Wachstumstätigkeit ausübt: in nächster Nähe des Gallentieres fast gar keine Wirkung, dann immer stärkeres Wachstum, bis jene wieder zurückgeht und schliesslich ganz ausbleibt. Auch aus Laboratoriumsexperimenten ist bekannt, dass Gifte in wenig verdünnten Lösungen angewandt das Wachstum hemmen, in sehr schwachen Verdünnungen aber nicht unerheblich fördern, bis bei allzu schwachen Dosen das Gift wirkungslos wird. Unsere Gallen machen es nicht nur im höchsten Grade wahrscheinlich, dass ein von Zelle zu Zelle diffundierender oder durch die Gefässe in ferner liegende Zellen verbreitbarer Stoff vorliegt, sondern lassen auch an die Möglichkeit denken, dass seine Konzentration an der unmittelbar gereizten Stelle zu stark ist, als dass er sie zu so starkem Wachstum anregen könnte, wie die ferner liegenden Partien.

Wir stellten soeben Gallen, die durch Dickenwachstum zustande kommen, denjenigen gegenüber, welche vornehmlich auf Flächenwachstum zurückzuführen sind. Wenn auch in vielen Fällen beim Flächenwachstum die Vergrösserung der Zellen die Hauptrolle spielt, so ist doch zumeist intensive Zellenteilung im Gang, bei welcher die neuen Querwände senkrecht zur Oberfläche des infizierten Organes stehen, während beim Dickenwachstum die Teilungen parallel zur Organoberfläche erfolgen. Wir haben also bei den Gallen den interessanten Fall verwirklicht, dass durch bestimmte chemische Agentien Wachstum

parallel zur Oberfläche, durch andere Stoffe an dem nämlichen Substrat Wachstum in der Richtung senkrecht zu dieser veranlasst werden kann. Eine zytologische Untersuchung der ersten Stadien von Beutelgallen usw. verspricht manche beachtenswerte Aufschlüsse über Kernteilung, Kernspindelorientierung usw. (vergl. oben S. 419).

Wir sagten ferner vorhin, dass bei der Bildung von Beutelgallen alle Schichten des Blattes an dem Flächenwachstum teilnehmen. Das gilt für viele Gallen dieser Art, für andere nicht ohne Einschränkung; so kommt es bei den weitverbreiteten Beutelgallen der Ulme (Tetraneura Ulmi) vor, dass die innersten Lagen der Beutelgalle zerreissen, da sie dem Zug, der von den lebhaft wachsenden äusseren Schichten ausgeht, nicht dauernd folgen können. Es wäre interessant zu untersuchen, inwieweit beim Wachstum der Beutelgallen „passives Wachstum" seitens der innersten Schichten — hervorgerufen durch die lebhafte Streckung in den äusseren — im Spiele ist, und ob die dabei unvermeidlichen Gewebsspannungen von Einfluss auf die Gallenform sind.

Diesen und vielen anderen Fällen, in welchen das Wachstum in der nächsten Nachbarschaft der Parasiten am schwächsten ist, sind diejenigen gegenüberzustellen, in welchen schon in seiner nächsten Nähe das hypothetische Gallengift am kräftigsten wirkt und mit der Entfernung vom Parasiten die Wirkung abnimmt. Ein Beispiel hierfür gibt uns die weitverbreitete Knospengalle des Eriophyes Avellanae auf Corylus avellana. Die Knospenschuppen werden namentlich auf der Innenseite (morphologische Oberseite) von den Milben besiedelt, und auf dieser Seite wächst das Gewebe zu allerhand unregelmässigen koralloiden Zapfen heran; die Zellteilungen erfolgen dabei in allen Richtungen. Das zum Wachstum anregende Gift diosmiert offenbar auch in die tieferen Gewebeschichten und regt auch in diesen die Zellen zu Wachstum und Teilung an. Nur die gegenüberliegende Epidermis der Aussenseite und einige ihr anhaftende Grundgewebsschichten beteiligen sich nicht, da sie von der „cecidogenen" Substanz anscheinend nicht mehr erreicht werden, und oft werden sie von den benachbarten, wachsenden Schichten infolge starker Gewebespannung losgelöst und durch grosse Interzellularräume getrennt.

Man könnte bei ungleichem Verhalten der verschiedenen Gewebeschichten auch an die Möglichkeit denken, dass der Unterschied nicht auf ungleiche Konzentration des wirksamen Stoffes, sondern auch ungleiche Reaktionsfähigkeit der verschiedenen Zellenlagen zurückzuführen sei. Bei unserer Corylusgalle sind auch die obere Epidermis und die ihr anliegenden Schichten reaktionsfähig, wie aus den Fällen hervorgeht, in welchen auch jene von Milben besiedelt wird. Dagegen fehlt es nicht an anderen Fällen, in welchen tatsächlich verschiedenartige Gewebe

ganz ungleich auf den Giftreiz reagieren. Ein sehr lehrreiches Beispiel geben manche Erineumgallen, die zwar bereits im Abschnitt „Hypertrophie“ behandelt wurden, hier aber noch einmal herangezogen werden mögen. Bei den Erineumbildungen der Lindenblätter kann man verhältnismässig oft beobachten, dass auf der einen Seite weisse Flecken üppiger Haarwucherungen sich bilden und ihnen entsprechend auf der anderen Seite zarte Überzüge schwächerer Haarbildungen auftreten; nur eine Seite ist von Milben infiziert: wir müssen annehmen, dass der Gallengiftstoff die Dicke des Blattes ganz und gar durchsetzt, dass aber nur die Epidermiszellen mit den charakteristischen Erscheinungen der Hypertrophie auf den Reiz reagieren; die zwischen den beiden Epidermisplatten liegenden Grundgewebszellen bleiben so gut wie unverändert (vergl. Fig. 4). Das Gegenstück hierzu stellen die Gallen dar, bei welchen es sich nur um Hypertrophie des Grundgewebes handelt, und die Epidermis unverändert bleibt (vergl. Fig. 3); sehr häufig sind die Fälle, in welchen diese ganz passiv sich verhält, während die darunter liegenden Mesophyllschichten ungezählte Teilungen erfahren. Ähnliches liegt auch bei vielen Intumeszenzen vor (vergl. Fig. 2) und in vielen anderen Fällen, so dass die ungleiche Reaktionsfähigkeit verschiedenartiger Gewebe leicht nachzuweisen ist.

Da die Gallen in manchen Punkten den Tumoren ähnlich sind, möchte ich nicht verfehlen, einen wichtigen entwickelungsgeschichtlichen Differenzpunkt noch zu betonen: die Gallen wachsen stets (im Sinne Ribberts) expansiv, nicht infiltrierend.

Kehren wir nach diesen Abschweifungen wieder zu den Merkmalen der prosoplastischen Gallen zurück, so ist hervorzuheben, dass die Gewebedifferenzierung in ihnen ganz spezifisch je nach der Gallenart ausfällt, dass ihre Gewebsformen durchaus keine „Vereinfachung“ der entsprechenden normalen darstellen, sondern im Gegenteil oft viel komplizierter sind als diese. Zwei Gewebsschichten fallen vor allem bei fast sämtlichen Gallenformen auf: eine eiweissreiche oder stärkegefüllte, aus dünnwandigen Parenchymzellen gebildete Schicht, die oft mit sehr weitlumigen, plasmareichen Haaren besetzt ist, — und eine hartwandige, aus Sklereïden (Steinzellen) verschiedener Art gebildete Schicht. Gleichviel welcher Art nun die prosoplastischen Gallen sein mögen, und auf welche Weise sie zustande gekommen sind, stets ist die eiweissreiche Schicht, deren Inhalt von den Gallentieren früher oder später aufgezehrt wird, und die man deswegen als Nährschicht oder Nährgewebe bezeichnen kann, die innerste von allen Geweben der Galle und dem Parasiten unmittelbar zugänglich. Die Eiweiss- und Stärkeschichten, die „Hartschichten“ und alle anderen Gewebelagen, die etwa in einer Galle noch erkennbar sind, liegen stets konzentrisch um den Parasiten und

die von ihm bewohnte Höhlung angeordnet, gleichviel, ob Beutelgallen, Umwallungsgallen oder Markgallen vorliegen. Unter den letzten beiden Gruppen finden sich die kompliziertesten Gallenformen vereinigt und bei manchen von diesen habe ich fünf, sechs und mehr deutlich von einander unterschiedene und zum Teil scharf abgesetzte Schichten erkennen können. Eine Vorstellung vom Bau prosoplastischer Gallen sollen Fig. 15 und 16 geben. Merkwürdig ist dabei, dass selbst den kompliziertesten prosoplastischen Gallen insofern gewisse Grenzen in der Differenzierung ihrer Gewebe gesteckt sind, als sie abgesehen von den Gefässen stets nur aus parenchymatischen Elementen bestehen;

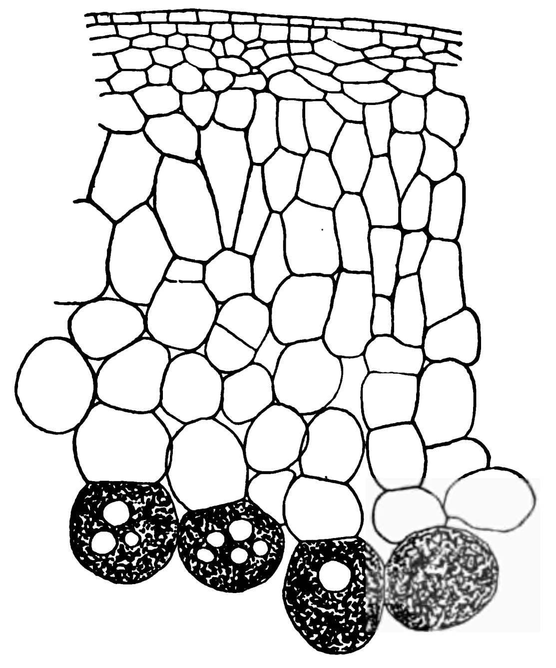


Fig. 15.

Prosoplastische Gallenwucherung. Querschnitt durch die Ahorngalle von Pediaspis Aceris. Die innersten Zellen enthalten dichtes eiweiss- und fettreiches Plasma (in einigen sind Vakuolen sichtbar). Mechanische Gewebeschichten fehlen.

prosenchymatische Anteile fehlen unter den mechanischen Geweben stets, in den leitenden Geweben fällt die Häufigkeit parenchymatischer Tracheïden auf. Von den verwickelten Beziehungen und Wirkungen, die der Entstehung einer solchen Galle zugrunde liegen, können wir uns zur Zeit noch gar keine Vorstellung machen. Da wir bei Gallenwucherungen des nämlichen Organes z. B. auf Weidenblättern die Produkte bestimmter Parasiten stets mit kräftigen Steinzellengewebe ausgestattet sehen (Cecidomyia Capreae), andere stets frei von solchen (Nematus) finden, so werden wir zu der Annahme geführt, dass das spezifische Gallengift bestimmter

Parasiten die spezifische Struktur der Gallen bedinge. Wie es aber zusammenhängen soll, dass der vom Gallentier ausgehende Stoff nacheinander in konzentrischer Folge die Bildung der verschiedenartigsten Gewebe anregen kann, wobei zunächst im Innersten ein zartwandiges, dann ein derbes Gewebe zu entstehen pflegt, dann wieder eine zartwandige, zuweilen oft noch eine zweite dickwandige folgt, ist nicht verständlich, solange wir nur die Abschwächung der Giftwirkung mit der Entfernung vom Infektionspunkt oder vom Parasiten als entscheidend

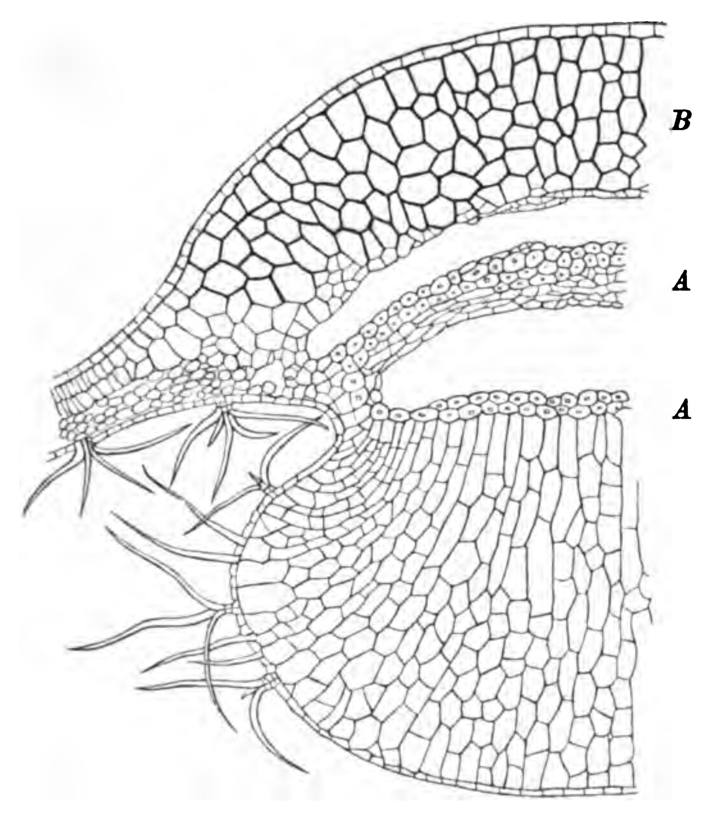


Fig. 16.

Prosoplastische Gallenwucherung. Querschnitt durch die Galle von Cecidomyia Cerris (halb.). *A—A* Mechanischer Gewebemantel, der die Larvenhöhle umschliesst. *B* Zweite Schicht mechanischer Zellen.

für die unterschiedliche Ausbildung des Gewebes im Erklärungsversuch heranziehen können. Die Folge der verschiedenen Gewebe in der Galle muss wohl auch irgendwie durch die Eigentümlichkeiten der Pflanzenzellen selbst, vielleicht ihre physiologische Abhängigkeit von den Leitbündeln oder durch irgend welche vom Gallenerzeuger direkt nicht abhängigen Faktoren mitbedingt werden; dafür spricht die Ähnlichkeit zwischen dem typischen Gallenbau und dem Typus eines (dikotylen)

Stengels: das stoffreiche Parenchym in der Mitte der Galle entspricht dem Mark, die Hartschicht, an welche sich in den Gallen auch die meist wenig entwickelten Leitbündel anschliessen, entspricht dem Xylem und Phloem der Achsenteile, die in der Galle nach aussen folgenden weichen Teile der primären Rinde. — Wir können uns hier nur in Andeutungen und Vermutungen über wichtige entwickelungsmechanische Fragen äussern, welche die Histologie der Gallen uns nahe legt. Solange es nicht gelingt, künstlich gallenähnliche Wucherungen zu erzeugen, werden wohl die vielen sich hier anschliessenden Probleme ungelöst und unbearbeitet bleiben müssen; zur Zeit aber ist die „experimentelle Gallenforschung" ein noch völlig unbeschriebenes Blatt der wissenschaftlichen Pflanzenpathologie.

Die Restitution spielt im Pflanzenreich eine geringe Rolle; dem entspricht die geringe Zahl von Beispielen, die sich für eine „Restitution der Gewebe" anführen lassen. Alles hierüber bekannte habe ich vor einigen Jahren a. a. O. S. 17 zusammengestellt. Weitere Beiträge zu dieser Frage haben die neueren Forschungen nicht geliefert.

---

5. Protozoën als Erreger von Krankheiten bei Tieren.

Von

P. Kaestner, Berlin.

Literatur.

Allgemeines.

1. Davaine, „Monadiens". Dictionaire encyclop. des sciences méd. 1875. Ser. II. Bd. 9.
2. Doflein, F., Das System der Protozoen. Archiv f. Protistenkunde. 1902. 1. Bd.
3. Derselbe, Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger. Jena 1903.
4. Lankester, E. Ray, A treatise on zoology. Part I. Introduction and Protozoa by J. B. Farmer. J. J. Lister, F. A. Minchin, S. J. Hickson.
5. Lühe, M., Über Geltung und Bedeutung der Gattungsnamen Eimeria und Coccidium. Zentralbl. f. Bakt. Orig.-Bd. 31. Nr. 15. S. 771–773.
6. Derselbe, Ergebnisse der neueren Sporozoenforschung. Jena. Fischer. 1900.
7. Nuttall, Die Rolle der Insekten, Arachniden (Ixodes) und Myriapoden als Träger bei der Verbreitung von durch Bakterien und tierische Parasiten verursachten Krankheiten des Menschen und der Tiere. Mit Literatur. Hygien. Rundschau. IX. Jahrg. Nr. 10. S. 519.
8. Pfeiffer, L., Die Protozoen als Krankheitserreger. 2. Aufl. Jena 1891.
9. Schaudinn, F., Studien über krankheitserregende Protozoen. I. Cyclospora caryolytica Schaudinn, der Erreger der perniziösen Enteritis des Maulwurfs. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 18. H. 3. S. 378—416.
10. Derselbe, Untersuchungen über die Fortpflanzung einiger Rhizopoden. Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 19. 1903. S. 495—496.
11. Schneidemühl, G., Die Protozoen als Krankheitserreger des Menschen und der Haustiere. Leipzig 1898.
12. v. Wasielewski, Sporozoenkunde. 1896.

Amöben.

13. Harris, H. F., Experimentell bei Hunden erzeugte Dysenterie. Archiv f. pathol. Anatomie. Bd. 166. (17. Folge. Bd. 6.) 1901. S. 67—77.
14. Loesch, Die Dysenterie-Amöbe. Virchows Archiv f. patholog. Anatomie. 1875. S. 196.

15. Moore, The pathology and differential diagnosis of infectious diseases of animals. 1902.
16. Musgrave, W. E. and Clegg, Moses T., Amebas, their cultivation and etiological significance. Bureau of govern. labor. Biologic. laboratory Manila. 1904. Nr. 18. pag. 1.
17. Dieselben, Journ. of infectious diseases. 1905. Vol. 2. Nr. 2. pag. 256.
18. Perroncito, E., Une maladie mortelle des lapins produite par la Lamblia intestinalis de l'homme et du rat. Bull. de la soc. zoolog. de France. T. 27. Nr. 4. pag. 151—155.
19. Quincke, Über Protozoen-Enteritis. Berliner klin. Wochenschr. 1901. Nr. 46/47.

Trypanosomiasis. Allgemeines.

20. Billet, Sur le Trypanosoma inopinatum de la grenouille verte d'Algérie et sa relation possible avec les Drepanidium. C. R. Soc. Biolog. 1904. pag. 161—164 und C. R. Acad. Sciences. 19. octobre 1904.
21. Boigey, La trypanose. Rév. scient. 1903. Nr. 583.
22. Brauer, A., Über eine Methode zur Aufzucht surrafester Tiere in tropischen Ländern. Berl. Tierärztl. Wochenschr. 1904. Nr. 45. S. 781—786.
23. Broden, A., Les infections à trypanosomes au Congo chez l'homme et les animaux. Extrait du bull. de la soc. d'études colon. 1904. Février. Ref.: Zeitschr. f. Bakt. 1905. Bd. 36.
24. Bruce, D., Note on the discovery of a new trypanosome. Lancet 1902. March. 8.
25. Brumpt, Contribution à l'étude de l'évolution des hémogrégarines et des trypanosomes. C. R. Soc. Biol. 1904. pag. 165—167.
26. Carini, Die pathogenen Trypanosomen der Menschen und Tiere. Korrespondenzblatt d. Schweiz. Arzte 1902. Nr. 12.
27. Chatterjee, The cultivation of Trypanosoma out of the Leishman Donovan body upon the method of Captain L. Rogers. Lancet 1905. Jan. pag. 16. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. 1905. Bd. 36. S. 387.
28. Ehrlich, P., und Shiga, Farbentherapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung. Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 13 u. 14.
29. Halberstaedter, L., Untersuchungen bei experimentellen Trypanosomenerkrankungen. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 38. Heft 5.
30. Hanna, Trypanosoma in bird in India Quart. journ. of microscop. Sc. T. 47. Dezbr. 1903.
31. Jakimoff, W. L., Zur Biologie der Trypanosomen der Nagana und des Mal de Caderas. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 37. 1904. H. 5. S. 668—678.
32. Koch, Vorl. Mitteilungen über die Ergebnisse einer Forschungsreise nach Ostafrika. Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 47.
33. Derselbe, Über die Unterscheidung der Trypanosomenarten. Sitzungsber. d. kgl. Preuss. Akad. d. Wissensch. 1905. 46.
34. Laveran, A., Contribution à l'étude de Drepanidium ranarum. Soc. biol. 1898. pag. 977.
35. Derselbe, Action du sérum humain sur quelques Trypanosomes; action de l'acide arsenieux sur Tr. gambiense. Compt. rend. de l'Acad. des scienc. T. 138. pag. 450.
36. Derselbe, Au sujet de deux Trypanosomes des bovidés du Transvaal. Compt. rend. de l'Acad. des scienc. Nr. 18.
37. Derselbe, Sur un trypanosome d'une chouette. Soc. de biol. 2 mai 1903.
38. Derselbe, Sur l'existence d'une trypanosomiase des équidés dans la Guinée française. Compt. rend. soc. biol. T. 56. 1904. Nr. 3. pag. 326—327.
39. Derselbe, Sur un nouveau Trypanosome des bovidés. Sitzungsber. d. Acad. des sciences 1902. März.
40. Derselbe, Zwei neue Trypanosomata des Ochsen. Journ. of comp. Path. 1903. März. Ref.: Österr. Monatsschr. 1903. Nr. 8.

41. Laveran, A., Sur la spirillose des bovidés. Compt. rend. de l'Acad. des scienc. 1903. 16. März.
42. Derselbe, Sur l'existence d'une trypanosomiase des bovidés de la Guinée française. Compt. rend. de la soc. de biol. 1904 27 février.
43. Laveran, A. et Mesnil, Sur un trypanosome d'Afrique pathogène pour les équidés. (Tr. dimorphon.) Rév. vét. 1904. pag. 334.
44. Dieselben, Die Trypanosomen der Fische. Arch. f. Protistenkunde. Bd. 1. S. 475.
45. Dieselben, Sur un Trypanosome d'Afrique pathogène pour les équidés, Tr. dimorphon Dutton et Todd. Compt. rend. Acad. Sc. T. 138. 1904. Nr. 12. pag. 732 bis 737.
46. Dieselben, Trypanosomes et Trypanosomiasis. Paris 1904.
47. Dieselben, Le Nagana, le Surra et le Caderas constituent trois entités morbides distinctes. Compt. rend. de l'Acad. des scienc. 1903. pag. 1529. Séance du 22 juin.
48. Dieselben, De l'action du serum humain sur les Trypanosomes du Nagana, du Caderas et du Surra. Ibid. pag. 15. Séance du 7 juillet.
49. Dieselben, Sur un travail de M. Cazalbou, ayant pour titre: Note sur un Trypanosome du dromedaire au Soudan franc. Bull. de l'Acad. de méd. Sér. 3. Bd. 99. 1903. pag. 807.
50. Dieselben, De la longue conservation à la glacière des trypanosomes du rat et de l'agglomeration de ces parasites. Compt. rend. de la soc. de biolog. 1900. Séance du 6 octobre. pag. 816.
51. Dieselben, Sur l'agglutination des trypanosomes du rat par divers serums. Ibid. 1900. Séance du 10 novembre. pag. 939.
52. Dieselben, Sur le mode de multiplication du trypanosome du rat. Ibid. 1900. Séance du 17 novembre. pag. 976.
53. Dieselben, Sur le mode de multiplication du trypanosome du Nagana. Ibid. 1901. Séance du 29 mars. pag. 326.
54. Dieselben, Sur la nature centrosomique du corpuscule chromatique postérieur des trypanosomes. Ibid. pag. 329.
55. Laveran, A. et Nocard, Mesures prophylactiques contre les maladies à trypanosomes. Bull. de l'Acad. de méd. 1 juillet 1902. pag. 27.
56. Léger, L., Sur un flagellé parasite de l'Anopheles maculipennis. Compt. rend. de la Soc. de Biol. Paris. T. 54. Nr. 11. pag. 354—356.
57. Leishmann, Über das mögliche Vorkommen der Trypanosomiasis in Indien. Brit. med. Journ. 1903. Ref.: Münchn. med. Wochenschr. 1903. Nr. 32.
58. Lühe, M., Flagellate Blutparasiten. Jahresber. d. pathog. Mikroorganismen etc. von Baumgarten und Tangl. 17. Jahrg. 1901. Leipzig (S. Hirzel) 1903.
59. Lingard, A., The giant Trypanosoma discovered in the blood of bovines. Zentralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 35. S. 234.
60. Manson, Patrik, Trypanosomiasis on the Congo. Brit. med. Journ. 1903.
61. Manson und Daniels, Über Trypanosomiasis. Brit. med. Journ. 1903. Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1903. Nr. 32.
62. Maxwell-Adams, Trypanosomiasis and its cause. The Brit. med. Journ. 1903. 28. März. Ref.: Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 15.
63. Musgrave und Clegg, Klassifikation und Differentialdiagnose der Trypanosomen von Säugetieren. Rep. of the Govern. Laboratorium Manila 1903.
64. Neporojny und Jakimoff, Über einige pathologisch-anatomische Veränderungen bei experimentellen Trypanosomen. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. Bd. 35. S. 467.
65. Nissle, Beobachtungen am Blute mit Trypanosomen geimpfter Tiere. Archiv f. Hygiene 1905. 53. Bd. 3. Heft.
66. Nocard, Sur les rapports entre la Dourine, le Surra et le Nagana. Soc. de biolog. 1901. Nr. 461.
67. Derselbe, Sur les rapports, qui existent entre la dourine et le surra ou le nagana Compt. rend. de la soc. de biol. 1901. Séance du 4 mai. pag. 464.

68. Novy and Mc. Neal, The cultivation of Trypanosoma Brucei. Journ. of the Amer. med. Assoc. 21. Nov. 1903 und Journ. of infectious diseases 1904. Januar. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 35. Nr. 7—9 u. 12—13.
69. Panse, O., Trypanosoma Theileri in Deutsch-Ostafrika. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 46. 1904. S. 376. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. Bd. 35. Nr. 12—13.
70. Petrie, G. F., A note on the occurrence of a Trypanosome in the rabbit. Zentralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 35. S. 484.
71. Plimmer und Bradford, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde. 1899. I. S. 440.
72. Prowazek, v., Die Entwickelung von Herpetomonas, einem mit den Trypanosomen verwandten Flagellaten. Vorl. Mitteilung. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt. Bd. 20. 1904. Heft 3.
73. Derselbe, Studien über Säugetiertrypanosomen. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt. Bd. 21. 1905. S. 351—395.
74. Rabinowitsch, L. und Kempner, W., Die Trypanosomen in der Menschen- und Tierpathologie, sowie vergleichende Trypanosomenuntersuchungen. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 34. Nr. 8.
75. Rouget, Contribut. à l'étude du trypanosome des mammifères. Annal. de l'instit. Pasteur 1896. pag. 716.
76. Schilling, Die Surra der Pferde und Rinder in Togo. Zentralbl. f. Bakt. 1902. t. XXXII. 16. April.
77. Derselbe, Dritter Bericht über die Surra des Rindes und Pferdes im Togo-Schutzgebiete. Zentralbl. f. Bakt. 1903. S. 184.
78. Derselbe, Über Tsetsefliegenkrankheit (Surra, Nagana) und andere Trypanosomenkrankheiten Archiv f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 7. H. 6. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33. S. 614.
79. Schmidt, A., Welche Gefahren bergen die Versuche von Brauer etc.? Berl. Tierärztl. Wochenschr. 1904. Nr. 47. S. 767.
80. Senn, G., Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von den flagellaten Blutparasiten. Archiv f. Protistenk. 1902. Bd. I. S. 344.
81. Sergent, Ed. et Sergent, Ét., Seconde note sur une trypanosomiase des dromedaires d'Algérie. Compt. rend. soc. biol. T. 56. 1904. Nr. 20. pag. 914—916.
82. Smedley, R. D., The cultivation of trypanosomata. Journ. of Hyg. Vol. V. pag. 24. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. 1905. Bd. 36. S. 387.
83. Szewczyk, Note sur une Trypanosomose observée dans l'extrême Sud oranais. Bull. de la Soc. centr. de méd. vét. 1903. Nr. 8. pag. 118—221. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. Bd. 34. Nr. 10—11. 1904.
84. Theiler, A new trypanosoma and the disease caused by it. The Journ. of comp. pathol. 1903. Bd. 16. pag. 193.
85. Thiroux, Recherches morphologiques et expérimentales sur Trypanosoma Duttoni (Thiroux). Annales de l'institut Pasteur. T. 19. Nr. 9. 1905.
86. Derselbe, Recherches morphologiques et expérimentales sur Trypanosoma Paddae. Annales de l'inst. Pasteur. Nr. 2. 19 année. Février 1905.
87. Wendelstadt, H., Über die Wirkung von Malachitgrün etc. gegen Naganatrypanosomen bei weissen Ratten. Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 47. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. 1905. Bd. 36. S. 399.
88. Ziemann, Beitrag zur Trypanosomenfrage. Zentralblatt f. Bakt. 1905. Bd. 38. S. 307.

Nagana.

89. Bradford and Plimmer, The Trypanosoma Brucei, the organism found in Nagana or Tsetse fly disease. Quarterly Journal of miscroscopical science. N. S. Vol. 45. 1902. Jan. pag. 449—471.
90. Bruce, Report on the Tsetse fly disease. Durban 1896.

91. Bruce, Further report on the Tsetse fly disease or Nagana in Zululand. 1897. London. (Erste Mitteilung 1894.)

92. Kanthak, Durham und Blandford, Über Nagana oder die Tsetse-Fliegenkrankheit. Hygiea. Rundschau. VIII. Jahrg. Nr. 24. S. 1185—1203.

93. Laveran, A., De l'évolution du Nagana et de sa variabilité suivant les espèces animales. Bull. de l'acad. méd. 1902. Séance du 3 juin.

94. Derselbe, De l'action du sérum humain sur le trypanosome du Nagana. (Tr. Brucéi.) Compt. rend. de l'acad. des sciences. 1902. Séance du 1 avril. pag. 735.

95. Laveran, A. et Mesnil, F., Recherches sur le traitement et la prévention du Nagana. Ann. de l'inst. Pasteur. Novbr. 1902. Ref.: Zentralblatt f. Bakt. 1903. Bd. 33. Nr. 9/10.

96. Dieselben, Recherches morphologiques et expérimentales sur le trypanosome du Nagana. Annales de l'institut Pasteur. XVI. Heft 1. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. 1902. Nr. 9.

97. Dieselben, Recherches morphologiques sur le trypanosome du Nagana. Annal. de l'institut. Pasteur. Januar 1902 und Bull. de l'acad. des sciences. 17. Nov. 1902. pag. 838.

98. Martini, E., Über Immunisierung gegen die Tsetsekrankheit. Berl. Tierärztl. Wochenschr. 1905. Nr. 38.

99. Derselbe, Untersuchungen über die Tsetsekrankheit zwecks Immunisierung von Haustieren. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 50. H. 1. 1905.

100. Derselbe, Über die Empfänglichkeit nutzbarer Säugetiere für die Tsetsekrankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 32. S. 573.

101. Schilling, A., Über die Tsetsekrankheit oder Nagana. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt. 1904. Bd. XXI.

102. Ziemann, H., Tsetsekrankheit in Togo. Berl. klin. Wochenschr. 1902. S. 930.

Surra.

103. Blin, Surra. Bull. de la soc. des sciences vét. de Lyon 1902. pag. 367. Ref. in Rév. gén. 1903. pag. 213.

104. Curry, J. J., Report on a parasitic disease in horses, mules and caribas in the Philippine Islands. American medicine 1902. march. 29.

105. Derselbe, Surra or Nagana; a report of an acute, fatal epidemic disease affecting horses and other animals. Ibid. Juli 19.

106. Holmes, J. D. E., Evolution of the Trypanosoma evansi. Journ. of comp. pathol. 1904. H. 3. Vol. XVII. pag. 210—214.

107. Kermorgant, Le Surra à Hatien (Cochinchine). Bull. de l'Acad. de méd. 11. Nov. 1903 und Rév. vét. 1904. pag. 41.

108. Lingard, Report on Surra in equines, bovines, buffaloes and canines, together with an account of experiments conducted with the Trypanosoma of rats, bandicoots and fish. Bombay 1899.

109. Pease, Surra and Dourine. The vet. Journ. 1904. April—Novbr.

110. Rogers, Leonard, Notes on the rôle of the horse fly in the transmission of trypanosoma infection. Brit. med. Journ. 1904. pag. 1454. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. 1905. Bd. 36. S. 145.

111. Salmon and Stiles, Emergency Report of Surra. U. S. Department of Agriculture. Bureau of animal industry. Bulletin Nr. 42. Washington 1902.

112. Stähelin, Über Stoffwechsel und Energieverbrauch bei der Surraerkrankung. Archiv f. Hygiene. Bd. 50.

113. Vallée et Panisset, Sur les rapports du Surra et de la Mbori. Rév. vét. 1904. pag. 61.

Mal de Caderas.

114. Elmassian, Mal de caderas. Asuncion. 1901.
115. Elmassian, M. et Migone, E., Sur le Mal de Caderas ou flagellose paresiante des équidés sud-américains. Annal. de l'institut Pasteur. 1903. Nr. 4. pag. 241.
116. Lignières, J., Contribution à l'étude de la Trypanosomose des équidés sud-américains connue sous le nom de mal de Caderas. Bull. de la soc. centr. de méd. vétér. 1903. Nr. 2, 4, 6. pag. 51—69, 109—134, 164—190. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. Bd. 34. Nr. 10/11. 1904.
117. Derselbe, Contribution à l'étude de la Trypanosomose des équidés sud-américains. etc. Recueil de méd. vét. 1903. Nr. 6.
118. Lignières, J. et Bidart, A., Contribution à l'étude de la maladie connue en Argentinie sous le nom de „Mancha". Archiv de méd. expérim. et d'anat. pathol. 15. Jahrg. 1903. pag. 527.
119. Stiles, W., Voges' Description of Mal de Caderas, a South Americ. trypanosomatic Disease of domestic Animals. 19. amerik. Veterinärbericht. Washington 1903.
120. Voges, Das Mal de Caderas. Zeitschr. f. Hygiene. 1902. Bd. 39. H. 3.
121. Derselbe, Das Mal de Caderas der Pferde in Südamerika. Berliner Tierärztl. Wochenschr. 1901. Nr. 40.

Dourine.

122. Baldrey, Die Dourine in Indien. The vet. Rec. 1903. 3. Oktober.
123. Chauvrat, Anémie pernicieuse du cheval en Algérie causée par un trypanosome. Rec. de méd. vét. 15. Juni 1896. pag. 344.
124. Lingard, The trypanosoma of Dourine and its life history. Zentralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 37. S. 537.
125. Mareck, J., Weitere Beiträge zur Kenntnis der Beschälseuche. Zeitschr. f. Tiermedizin. Bd. 8. 1904. H. 3/4. S. 161—178.
126. Nocard, Rapport concernant l'étude expér. de Schneider et Buffard sur la dourine du cheval. Bull. de l'acad. de méd. 31. Juli 1900.
127. Derselbe, Sur l'inoculabilité de la dourine. Compt. rend. de l'Acad. des sciences. 25. Jan. 1892. pag. 1888.
128. Rennes, Une trypanosome Nord-Africaine. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 1903. pag. 424.
129. Derselbe, Contribution à l'étude d'une Trypanosome Nord-Africaine. Rec. de méd. vét. 1904. T. LXXXI. Nr. 8.
130. Rouget, J., Contribution à l'étude de la dourine. Rec. de méd. vét. 1903. pag. 81.
131. Derselbe, Trypanosome de la dourine, son inoculation aux souris et aux rats. Rév. vét. 1904. pag. 415.
132. Schneider und Buffard, Der Parasit der Beschälseuche. Rec. de méd. vét. 1900. Febr./April.
133. Dieselben, Note sur l'existence en Algérie d'une trypanosome autre que la dourine. Rec. de méd. vét. 1902. pag. 721.
134. Dieselben, Ibid. 15. XII. 1903. pag. 721.

Trypanosomen der Fische.

135. Hofer, B., Handbuch der Fischkrankheiten. München. 1904.
136. Laveran und Mesnil, Des Trypanosomes des poissons. Archiv f. Protistenk. 1902. Bd. 1. S. 475—498.
137. Léger, Sur la morphologie du Trypanoplasma des Various. Compt. rend. de l'acad. de sciences. T. 138. pag. 824. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. Bd. 35. Nr. 10/11.
138. Derselbe, Sur la structure et les affinités des Trypanoplasmes. Compt. rend. Acad. Sc. T. 138. 1904. Nr. 14. pag. 856—859.
139. Plehn, M., Trypanosoma cyprini. Archiv f. Protistenk. Bd. 3. S. 175. 1903.

Coccidien.

140. Blanchard, Les coccidiens et leur rôle pathogène. Causeries de la Soc. zool. 13. März 1900. pag. 133.
141. Degoix, L., Contribution à l'étude de la coccidiose intestinale des jeunes bovins. Rév. gén. de méd. vét. 1904. Bd. 3. pag. 177.
142. Eckardt, Über Coccidiosis intestinalis beim Geflügel. Berl. Tierärztl. Wochenschrift 1903. S. 177.
143. Fadyean, M', Coccidiosis des Darmes beim Rinde. Journ. of comp. pathol. 1898.
144. Guillebeau, Über das Vorkommen von Coccidium oviforme bei der roten Ruhr des Rindes. Schweizer Archiv f. Tierheilk. Bd. 36. S. 169.
145. Metzner, Rud., Untersuchungen an Coccidium cuniculi. Archiv f. Protistenk. 1903. Bd. II. S. 13.
146. Moussu et Marotel, Über eine Darmcoccidiosis des Schafes. Rec. de méd. vét. 1901. Nr. 24.
147. Olt, Über die Entstehung des sog. Schrotausschlages beim Schwein. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene. 6. Jahrg. 1896. S. 5.
148. Voirin, Zur Morphologie und Biologie einiger Coccidienformen etc. Zoolog. Jahrb., Abtlg. f. Anatomie und Pathogenie der Tiere. 1900. Bd. 14.
149. Wasielewski, v., Bau, Entwickelung und pathogene Bedeutung der Coccidien. Leipzig. 1904.
150. Zschokke, Rote Ruhr. Schweizer Archiv f. Tierheilk. H. 2. 1892.
151. Zschokke und Hess, Die rote Ruhr. Schweizer Archiv f. Tierheilk. H. 34.

Tier-Malaria. Allgemeines.

152. Berestneff, Über Hämosporidien, welche in Leukozyten parasitieren. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 34. Nr. 10/11. 1904.
153. Böhne, Über Schutzimpfung gegen Krankheiten der Tiere, welche durch tierische Mikroorganismen hervorgerufen werden. Deutsche tierärzl. Wochenschr. 1901. Nr. 10. S. 95.
154. Durham, H. E., Drepanidium in the Toad. Liverpool School of Trop. Med. Memoir VII: Report of the Yellow Fever Exped. to Parà. etc. pag. 78—79.
155. Hintze, R., Lebensweise und Entwickelung von Lankesterella minima. Zool. Jahrb. 1902. S. 693.
156. Jackschath, E., Zur Einführung in das Studium der parasitären Erkrankungen des Blutes, insbesondere der Malaria des Rindes und des Menschen. Berl. Tierärztl. Wochenschr. 1903. Nr. 50.
157. Labbé, Recherches sur les parasites endoglobulaires du sang des vertébrés. Arch. zool. expérim. 1894. pag. 66.
158. Laveran, Essai de classification des hématozoaires endoglobulaires ou Haemocytozoa. C. R. Soc. Biol. Paris. T. 53. 1901. Nr. 27. pag. 798—801. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. Bd. 32. Nr. 13. 8. XI. 1903.
159. Neumann, L. G., Révision de la famille des Ixodidés. Mémoires de la société zoolog. de France 1897—1899.
160. Nocard, Maladies microbiennes des animaux. 1898. Masson & Co. Paris.
161. Ross, P. H., A note on the natural occurrence of piroplasmosis in the monkey (Cercopithecus). Journ. of Hyg. Vol. V. pag. 18. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. 1905. Bd. 36.
162. Smith, Graham and Walter, A new form of parasite found in the red blood corpuscles of moles. Journ. of Hyg. Vol. V. Nr. 4. Oktober 1905.
163. Theiler, Die Piroplasmosen in Südafrika. Fortschritte der Veterinär-Hygiene. 1903. H. 4. S. 133.
164. Vassal, J., Sur un hématozoaire endoglobulaire nouveau. Annales de l'institut Pasteur. T. 19. Nr. 4. 25. IV. 1905. pag. 224.

Malaria der Vögel.

165. Callum, Mac W. G., On the haematozoan infection of birds. Journ. exper. Med. Baltimore. V. 3. 1899.
166. Derselbe, On the pathology of haematozoon infections in birds. Bulletin of the John Hopkins Hospital 1897. Bd. VIII. Nr. 72.
167. Labbé, Recherches zoologiques et biologiques sur les parasites endoglobulaires du sang des vertébrés. Archiv Zoolog. expérim. 1894. Ser. 3. Tome II.
168. Novy and Mac Neal, Trypanosomes and bird Malaria. American medicine. Vol. VIII. Nr. 22. 26. Nov. 1904.
169. Dieselben, On the trypanosomes of birds. Journ. of infections diseases. Vol. II. Nr. 2. März 1905. pag. 256—308.
170. Saccharoff, Recherches sur les hématozoaires des oiseaux. Annales de l'inst. Pasteur 1893. Tome VII.
171. Schaudinn, Der Generationswechsel der Coccidien und Hämosporidien. Zoolog. Centralbl. 1899. Bd. 6.
172. Derselbe, Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochäte. (Vorläufige Mitteilung.) Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt. Bd. 20. 1904. Heft 3. S. 387—439.
173. Sergent, Ed. et Ét., Évolution des hématozoaires de l'Athene noctua, d'après Schaudinn. C. R. Soc. Biol. 1904. pag. 164.

Malaria der Rinder.

174. Babes, V., Die Ätiologie der seuchenhaften Hämoglobinurie des Rindes. Virchows Archiv. 1889. Bd. 115.
175. Derselbe, Bemerkungen über die Entdeckung des Parasiten der seuchenhaften Hämoglobinurie des Rindes (Texasfieber, Tristeza usw.) und des „Carceag" des Schafes. Zentralbl. f. Bakt. I. Abtlg. Bd. 33 1903 Nr. 6.
176. Derselbe, Die Atiologie der seuchenhaften Hämoglobinurie des Rindes. Virchows Archiv. 1889. Bd. 15.
177. Billings, The southern cattle plague (Texas fever) of the U. S. with especial relation to its resemblance of the yellow fever. 1888.
178. Celli und Santori, Die Rindermalaria in der Campagna von Rom. Zentralbl. f. Bakt. 1897. Nr. 21.
179. Conway und Francis, Texasfieber. Bericht des U. S. Agricultural Department. Ref.: Berl. Tierärztl. Wochenschr. 1900. Nr. 39.
180. Dalrymple, Dodson und Morgan, Cattle tick and texas fever. Bulletin of the agricultural experim. station Louisiana. 1899. Nr. 51.
181. Dawson, Ch. F., Texas Cattle Fever and Salt-Tick. Florid. Agricult. Exp. Stat. Dep. of vet. Science. Bull. 1902. pag. 524.
182. Dschunkowski und Luhs, Die Piroplasmosen der Rinder. Zentralbl. f. Bakt. Nr. 4. 1904. Bd. 25.
183. Edington, 1. Report of the Colonial Bakteriological Institute, Grahamstown, Cape of Good Hope. 1894. 2. Agricultural Journal 1900.
184. Gutachten der Technischen Deputation für das Veterinärwesen. „Das Texasfieber." Archiv f. Tierheilk. 1901. Bd. 27.
185. Guthrie, C., A contribution to the clinical knowledge of Texas fever. Journ. of infections diseases. Vol. II. Nr. 3. 1905.
186. Jackschath, 1. Berl. Tierärztl. Wochenschr. 1899. 2. Zentralbl. f. Bakt. 1901. Bd. 29. 3. Berl. Tierärztl. Wochenschr. 1901.
187. Derselbe, Zur Therapie der Malaria der Rinder. Berl. Tierärztl. Wochenschr. 1903. Nr. 34.
188. Koch, Reise-Berichte. 1898.
189. Kossel, H., Aus den Akten des Kaiserl. Gesundheitsamtes. 1899.

190. Kossel, H., W. Schütz, Weber, Miessner, Über die Hämoglobinurie der Rinder in Deutschland. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 20. H. 1.
191. Krogius, Ali und von Hellens, Sur les hématozoaires de l'hémoglobinurie du boeuf. Archiv de méd. expérim. et d'anat. pathologique. 1894.
192. Laveran, A., Über das bazillenförmige Piroplasma des Rindes. Journ. de méd. vét. 1903. pag. 219.
193. Lignières, J., La Piroplasmose bovine. Nouvelles recherches et observations sur la multiplicité des parasites etc. Arch. de Parasit. 1903. Bd. 7. pag. 398.
194. Derselbe, Sur la tristeza. Annales de l'institut Pasteur. 1901. Nr. 2.
195. Derselbe, La Tristeza ou malaria bovine dans la république argentine. 1900. Peuser, Buenos Aires.
196. Nicolle und Adil-Bey, Première note sur la malaria des bovidés. Annales de l'institut Pasteur. 1889. Bd. 13.
197. Schmidt, A., Die Zeckenkrankheit der Rinder-Haemoglobinaemia ixodioplasmatica boum — in Deutsch-, Englisch-Ostafrika und Uganda. Archiv f. Tierheilk. Bd. 30. S. 42—101.
198. Schröder, E. C., Inoculation to produce immunity from Texas fever in northern cattle. 15. annual report of the bureau of animal industry for the year. 1898. Washington.
199. Schütz, Über die Pyrosomenkrankheit der Rinder. Archiv f. Tierheilk. Bd. 31. H. 3. 1905.
200. Smith und Kilborne, Investigation into the nature, causation and prevention of Texas fever. U. S. Department of Agric. Bureau of animal industry. Bulletin Nr. 1. Washington 1893.
201. Theiler, A, Les Piroplasmoses dans l'Afrique australe. Rév. vét. 1903. pag. 625 und 670.
202. Derselbe, Die Piroplasmosen in Südafrika. Fortschritte der Veterinärhygiene. Nr. 4.
203. Theiler, A. and Stockmann, Some observations and experiments in connection with tropical bovine Piroplasmosis (East Coast Fever or Rhodesian Redwater). Journ. of comp. pathology. 1904. Bd. 17. pag. 193.
204. Tidswell, Report on protective inoculation against tick fever. Sidney 1899 und 1900. W. A. Pullick.
205. Ziemann, Über Lomadera, eine Art äusserst verbreiteten Texasfiebers in Venezuela. Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 20/21.
206. Weisser und Maassen, Zur Ätiologie des Texasfiebers. Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt. 1895. Bd. 11.

Küstenfieber.

207. Dschunkowsky, E. und Luhs, J., Die Piroplasmosis der Rinder. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 35. 1904. S. 486.
208. Gray, Inoculation against African Coast fever. Journ. of comp. pathol. 1904. Bd. 17. pag. 203.
209. Gray und Robertson, Bericht über das Texasfieber (redwater) in Rhodesien. The vet. Journ. 1903. pag. 136 u. 217. Ref.: Berl. Tierärztl. Wochenschr. 1903. S. 231.
210. Hutcheon, Virulent redwater in Transvaal. The vet. Rec. 1903. pag. 787. Ref.: Berl. Tierärztl. Wochenschr. 1903. S. 750.
211. Koch, R., Berichte über das Rhodesische Rotwasser oder „Afrikanische Küstenfieber". Berl Archiv f. Tierheilk. 1904. Bd. 30. S. 281. Orig.: Agricultural Journ. of the Cape of Good Hope. 1903 u. 1904.
212. Lounsbury, P., Transmission of African coast fever. Agric. Journ. of the Cape of Good Hope. Vol. XXIV. 1904. Nr. 4. pag. 428--432.
213. Robertson, African Coast fever. Journ. of comp. pathol. 1904. Bd. 17. pag. 214.

214. Stockmann, St., The Rhodesian Cattle Disease. African Coast Fever. Dr. Kochs second report. Agric. Journ. of the Cape of Good Hope. Vol. 23. 1903. pag. 147.
215. Theiler, Experimentelle Übertragung der tropischen Piroplasmosis des Rindes mittelst Zecken. Fortschritte d. Vet.-Hygiene. 1905. Jahrg. II. H. 10.

Malaria der Schafe.

216. Babès, V., Bemerkungen über den Parasiten des „Cârceag" der Schafe und die parasitäre Ikterohämaturie der Schafe. Virchows Archiv. 1895. Bd. 139.
217. Bonome, Über parasitäre Ikterohämaturie der Schafe. Virchows Archiv. Bd. 139. H. 1.
218. Hutcheon, Malaria-Katarrhalfieber der Schafe. Vét. Rec. 1902. Nr. 718. Ref.: Berl. Tierärztl. Wochenschr. 1902. Nr. 27. S. 407.
219. Laveran et Nicolle, Hématozoaires endoglobulaires du mouton. Compt. rend. de la soc. de biol. T. 1. Série 11. pag. 800. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. Bd. 32. Nr. 19. 1902. S. 589.
220. Motas, La piroplasmose ovine „cârceag". Compt. rend. de la soc. de biol. 1902. pag. 1523. Ref.: Rév. gén. 1903. pag. 210.
221. Derselbe, Contribution à l'étude de la piroplasmose ovine (Cârceag). Arch. vét. (Rumän.) 1904. Nr. 1/2.

Malaria der Pferde.

222. Bowhill, Th., Equine piroplasmosis or biliary fever. Journ. of Hyg. Vol. V. pag. 7. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. 1905. Bd. 36. S. 143.
223. Dale, Piroplasmosis des Esels. Journ. of comp. pathol. 1903. Dezember.
224. Dupuy, Malaria des cheveaux algériens en Senegambie. Recueil de méd. vét. 15. IX. 1888 und 15. IV. 1889.
225. Edington, A., Further remarks on the production of a malarial form of South African Horse-sickness. Journ. of Hyg. Vol. 4. 1904. Nr. 1. pag. 11—21.
226. Laveran, Contribution à l'étude du Piroplasma equi. Compt. rend. hebdomadaires des séances de la société de biologie. 1901. Nr. 14.
227. Derselbe, Piroplasma equi. Rév. vét. 1901. Juni.
228. Nunn, J. A., The specific fevers of malarial origin in equines. The Vet. Journ. 1894. pag. 402.
229. Rickmann, Berl. Tierärztl. Wochenschr. 1900. Nr. 27. S. 315.
230. Thiroux, Note sur l'existence de la piroplasmose du cheval à Madagascar. Compt. rend. de la soc. de biol. 1903. pag. 1188 und Recueil de méd. vét. 1904. pag. 50.

Malaria der Hunde.

231. Benthley, Preliminary note upon a leucocytozoon of the dog. Brit. med. Journ. 1905. Nr. 2314. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. 1905. Bd. 36. S. 772.
232. Bowhill and Le Doux, A contribution to the study of piroplasmosis canis — malignant jaundice of the dog. Journ. of Hyg. Vol. IV. 1904. pag. 217. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. 1905. Bd. 36. S. 143.
233. Galli-Valerio, Die Piroplasmose des Hundes. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. Bd. 34. 1904. Nr. 12/13. S. 367—372.
234. James, S. S., On a parasitic found in the white corpuscles of the blood of dogs. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. 1905. Bd. 36. S. 772.
235. Lounsbury, Ticks and malignant jaundice of the dog. Journ. of comp. pathol. 1904. Bd. 17. pag. 113.
236. Nocard, Sur la fréquence en France et sur le diagnostic de la piroplasmose canine. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 1902. pag. 716. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33. Nr. 13/14.

237. Nocard und Motas, Über Piroplasma canis. Annales de l'Institut Pasteur. 1902. Nr. 4.
238. Nuttall, Canine Piroplasmosis. Journ. of Hygiene. 1904. Vol. 4. pag. 219.
239. Theiler, Beitrag zur Frage der Immunität bei der Piroplasmosis des Hundes. Zentralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 37. S. 401.

Myxo- und Sarkosporidien.

240. Beel, Sarkosporidien beim Schweine. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. 12. Jahrg. 1902. S. 350.
241. Bertram, Beitrag zur Kenntnis der Sarkosporidien. Inaug.-Diss. Rostock. 1892 und Zool. Jahrbücher 1892. Bd. 5.
242. Koch, M., Über Sarkosporidien. Verhandl. des V. internat. Zool. Kongr. Berlin 1901. S. 674. Ref.: Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33. Nr. 9/10. 16. Mai.
243. Laveran und Mesnil, Über das Sarkozystin, das Toxin der Sarkosporidien. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1899. XI. Serie. Bd. 1. pag. 311. Ref.: Deutsch. tierärztl. Wochenschr. 8. Jahrg. 1900. S. 169.
244. Lindner, Beobachtungen über den Befund gewisser Monaden in den sog. Miescherschen Schläuchen. Deutsche Medizinalztg. 1903. S. 779.
245. Lutz, A. und Splendore, A., Über Pébrine und verwandte Mikrosporidien. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 33. Nr. 2. S. 150 und Bd. 36. Nr. 5. S. 645.
246. Plehn, Marianne, Über die Drehkrankheit der Salmoniden. Lentospora cerebralis Hofer. Archiv f. Protistenk. Bd. V. 1904. H. 1. S. 145—166.
247. Schuberg, A., Bemerkungen zu einigen Beobachtungen Feinbergs an mit Coccidien angefüllten Darmzysten von Kaninchen. Ibid. S. 122—125.
248. Rievel, H., und M. Behrens, Zur Kenntnis der Sarkosporidien und deren Enzyme. Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 33.
249. Tyzzez, Tumors and sporozoa in fishes. Journ. of the Boston soc. of med. science. Vol. 5. 1900.
250. Vuillemin, M. P., Sarkocystis tenella beim Menschen. Rév. vét. 27. 60. Jahrg. 1902. Nr. 7.

Infusorien.

251. Askanazy, M., Pathogene Bedeutung des Balantidium coli. Wiener med. Wochenschrift. 1903. Nr. 3.
252. Günther, A., Untersuchungen über die im Magen unserer Hauswiederkäuer vorkommenden Wimperinfusorien. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie. 1901.
253. Willach, Eine durch Infusorien (Balantidium viride) verursachte Taubenepizootie. Berl. Archiv f. Tierheilk. Bd. 19. H. 1.
254. Zacharias, Ein infusorieller Hautparasit (Ichthiophthirius multifilius) bei Süsswasserfischen. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 12. Nr. 20.

Die tierpathogenen Protozoen.

Unter den Protozoen finden sich zahlreiche, für Haus- und Nutztiere pathogene Arten. Zur Orientierung über die systematische Zugehörigkeit der einzelnen Arten und ihre verwandtschaftlichen Beziehungen zueinander gebe ich nachfolgend das von Doflein aufgestellte System der Protozoen wieder, indem ich die Hauptmerkmale der Arten ihrer zoologischen Nomenklatur beifüge (siehe umstehend).

Das System der Protozoen. (Doflein.)

I. Unter-Stamm. Plasmodroma. (Doflein.)

Bewegung durch Pseudopodien, Geisseln oder amöboid. Befruchtung isogam oder anisogam. Kein Konjugationsvorgang.

1. Klasse. Rhizopoda. (v. Siebold.)

Bewegnng durch Pseudopodien.

2. Klasse. Mastigophora. (Diesing.)

Bewegung d. Geisseln.

3. Klasse. Sporozoa. (Leuckart.)

Bewegung verschiedenartig, meist durch Parasitismus reduziert. Vermehrung durch zahlreiche beschalte Fortpflanzungskörper, „Sporen". Sämtl. Zellschmarotzer.

1. Unter-Klasse. Telosporidia. (Schaudinn.)

Zerfallen nur am Ende einer vegetativen Periode ihres Lebenskreises in Keimlinge, die meist zu Sporen in einer Sporenhülle vereinigt sind. Nur den Hämosporidien fehlt die Sporenhülle. Befruchtung ist isogam oder anisogam.

1. Ordnung. Coccidiomorpha. (Doflein.)

Vegetatives Stadium ungeschlechtlicher Vermehrung dauernd oder vorübergehend intrazellulär. Befruchtung anisogam.

1. Unter-Ordnung. Coccidia. (Leuckart.)
Zellschmarotzer von formbeständiger, ei- oder kugelförmiger Gestalt. Sporozoiten zu Sporen vereint. Kopula als Oozyste unbeweglich. Sporogonie meist in der freien Natur.

2. Unter-Ordnung. Haemosporidia. (Danilewsky em. Schaudinn.)
Zellschmarotzer von amöboidem Bau. Fehlen einer Zystenhülle während des ganzen Entwickelungsganges. — Sporozoiten stets frei. — Kopula als Ookinet beweglich. — Bei den (pigmentbildenden) Parasiten warmblütiger Wirte Schizogonie in Blutzellen, Sporogonie in Insekten — Wirtswechsel. — Bei den nicht pigmentbildenden Parasiten kaltblütiger Wirte erfolgt auch die Sporogonie im Blute und wahrscheinlich kein Wirtswechsel.

2. Ordnung. Gregarinida. (Aimé Schneider em. Doflein.)

Vegetatives Stadium meist ohne Vermehrungsfähigkeit und nur in der Jugend oder gar nicht intrazellulär. Befruchtete Formen dauernd extrazellulär. Befruchtung isogam.

1. Unter-Ordnung. Eugregarinaria. (Doflein.)
Zellschmarotzer von formbeständiger, in der Richtung der Längsachse symmetrischer Gestalt, deren Grundform ein längliches, meist in drei Körperabschnitte gegliedertes Ovoid darstellt. Schizogonie wahrscheinlich, wenn auch nur bei niederen (Cölom-)Formen erwiesen. Bei höheren Arten Fortpflanzung nur durch Sporogonie nach Kopulation der Sporoblasten (Gameten).

2. Unter-Ordnung. Amoebosporidia. (Schneider syn. Schizogregarina.)
Fortpflanzung sowohl durch Schizogonie wie Sporogonie. Form und Bildung der Sporen wie bei den Gregarinen.

2. Unter-Klasse. Neosporidia. (Schaudinn.)

Während der ganzen vegetativen Periode sporulationsfähig. Sporenbildung erfolgt unter Bildung von Pansporoblasten schon in frühem Entwickelungsstadium. Aus den Pansporoblasten bilden sich die Sporoblasten und Sporen. Jede Spore enthält nur einen Keim.

1. Ordnung. Cnidosporidia. (Doflein.)

Die klappenförmigen Sporen entstehen in der Zahl von zwei bis vielen in einem Sporoblasten und enthalten ausser dem Keimling eine oder mehrere Polkapseln. Kopulationsvorgang nicht nachzuweisen, daher auch kein Generationswechsel.

2. Ordnung. Sarcosporidia. (Balbiani.)

In einem Pansporoblasten entstehen zahlreiche Sporen, wahrscheinlich ohne Polkapseln.

Anhang: Serumsporidia, Haplosporidia, Lymphosporidia.

II. Unter-Stamm. Ciliophora. (Doflein.)

Bewegung durch Cilien. Kernapparat (Haupt- u. Nebenkern) und Bewegungsorganellen hoch differenziert. Befruchtung durch Konjugation vermittelst anisogamer Verschmelzung od. durch Austausch von Kernsubstanzen ohne Verschmelzung der Zelleiber. Vermehrung durch einfache Teilung oder Knospung.

1. Klasse. Ciliata.

Wimperkleid zeitlebens persistierend. Nahrungsaufnahme erfolgt osmotisch oder durch ein Cytostom.

2. Klasse. Suctoria. (Bütschli.)

Wimperkleid nur im Jugendzustande entwickelt. Nahrungsaufnahme erfolgt durch röhrenförmige Organellen, sog. Saugfüsschen.

I. Unterstamm. Plasmodroma.

Die Angehörigen dieser Gruppe besitzen als Bewegungsorganellen Pseudopodien, deren Derivate oder Weiterbildungen (Geisseln). Einige sind auch mit amöboider Beweglichkeit ausgestattet. Ihre Entwickelung ist vielfach dicyklisch, d. h. sie erfolgt in Form eines Generationswechsels zwischen einer sexuellen und asexuellen Erscheinungsform der Art. Der Generationswechsel ist wahrscheinlich durch die parasitäre Lebensweise begründet. Die Befruchtung ist isogam oder anisogam, d. h. sie erfolgt durch Individuen von gleichem oder differentem Geschlechtscharakter „Gameten". Der grössere Gamet, der Makrogamet, repräsentiert das Ei, das Ovoid; der Mikrogamet die Spermazelle oder das Spermoid. Nach der Befruchtung, bezw. der Kopulation beider entstehen Dauerzysten (bei den Sporozoen „Oozysten oder Sporozysten" genannt), bestimmt für die ektogene Lebensweise, event. in einem Zwischenwirte. Aus diesen gehen die Sporozoiten hervor, welche befähigt sind, den parasitischen, entogenen Lebenszyklus wieder aufzunehmen.

1. Klasse. Rhizopoda.

Pathogene Wirkung entfalten die Glieder der Ordnung Amöbina (Ehrenberg).

Die künstliche Übertragung der bei Menschen beobachteten Dysenterieamöbe, Amoeba coli Lösch, auf kleinere Versuchstiere ist gelungen. Auch bei diesen erzeugen sie charakteristische Darmgeschwüre und Leberabszesse. Kruse[1]) bestätigte die schon von anderer Seite gemachte Beobachtung, dass auch die Amöbe des normalen Stuhles unter Umständen im Katzendarm zur Entwickelung kommen kann, wenn nämlich der Darm vorher durch chemische Behandlung in einen Zustand der Entzündung versetzt wird. Jedoch verhält sich diese im Gegensatz zu der spezifischen Dysenterie-Amöbe im Darme völlig indifferent.

Bei der 1894 von Th. Smith (15) beschriebenen seuchenhaften Erkrankung der Truthühner handelt es sich wohl nicht um Amöbeninfektion (Amoeba meleagridis Smith?), sondern um Coccidiosis.

2. Klasse. Mastigophora.

Die Angehörigen dieser Gruppe sind ausgezeichnet durch eine nach vorn gerichtete Hauptgeissel, neben welcher noch eine oder mehrere nach hinten gerichtete Nebengeisseln auftreten können. Die

1) Kruse, Deutsche Ärzte-Zeitung. Heft 2.

parasitischen Formen weisen ausserdem noch eine mit ihr in Verbindung stehende zarte Protoplasmalamelle, die sog. undulierende Membran auf.

Die Geissel entspringt von dem Geisselkörper oder der Geisselwurzel, von Senn (80) als „Blepharoplast" bezeichnet [Zentrosom (Laveran), Micronucleus (Plimmer und Bradford)]. Die Vermehrung durch Teilung ist den frei beweglichen Generationen eigen und zwar überwiegt die Längsteilung.

Die pathogenen Arten dieser Klasse gehören fast ausschliesslich der Unterklasse der Flagellaten an.

1. Unterklasse. Flagellata.

1. Ordnung. Protomonadina.

1. Familie: Cercomonadidae, ohne undulierende Membran; 1 Geissel am Vorderende.

2. Familie: Trypanosomidae, mit undulierender Membran; 1 Geissel am Vorderende.

2. Ordnung. Polymastigina.

1. Familie: Tetramitidae: 3—4 Geisseln am vorderen Körperende.
Gattung Costia.
„ Trichomonas.

2. Familia: Polymastigidae, vorn 4—6, hinten 2 Geisseln. Gattung Lamblia.

Bei Tieren sind folgende Cercomanadenspezies beobachtet worden, denen eine pathogene Wirkung jedoch nicht zukommen dürfte:

Cercomonas canis (Gruby-Delafond)[1] im Magen des Hundes.
„ gallinarum (Davaine) im Darme der Hühner.
„ anatis, im Darme von Enten.

2. Ordnung. Trypanosomidae.

Unter der Familie der Trypanosomiden sind zahlreiche, besonders bei Kaltblütern parasitierende Arten schon seit längerer Zeit bekannt.

Die Trypanosomen der Fische wurden schon 1841 von Valentin[2]) beobachtet, weiter 1842 von Remak[3]). 1843 beschrieb Gruby das Trypanosoma rotatorium aus Rana esculenta. 1843 beobachtete Mitrophanow das Trypanosoma und nannte es

1) Gruby, C. R. Acad. Sciences. T. XVII. 1843. pag. 1134.

2) Valentin, Archiv von J. Müller. 1841. S. 435.

3) Remak, Canstatts Jahresbericht. 1842. S. 10.

Hämatomonas, des weiteren Danilewsky[1]) 1880, Chalacknikoff 1888 in Charkow, Lingard (59) 1898 in Indien. Die beobachteten Arten haben weder pathogene Bedeutung, noch wurde ihnen eine solche von den genannten Autoren beigemessen. Laveran und Mesnil (44) beschrieben bei Süss- wie Meerwasserfischen sowohl Trypanosomenformen mit nur einer Geissel, wie eine und zwar pathogene Art, mit zwei Geisseln, je eine am vorderen und hinteren Körperende, welche sie Trypanoplasma bezeichneten.

Dass im Darme von Vögeln in den Lieberkühnschen Drüsen parasitierende Trypanosoma Eberthi Kenth, welches nach der irrigen Meinung von Rivolta und Pfeiffer (8) für pathogen gehalten wurde, hat sich als indifferenter Symbiont erwiesen. Leuckart erklärt es für ein Trichomonas.

1878 beschrieb Lewis[2]) ein Trypanosoma bei grauen Ratten in Kalkutta, womit er 29 % der untersuchten Ratten infiziert fand.

1880 wies Evans[3]), Chef-Veterinär der englischen Kolonialarmee in Indien, die pathogene Bedeutung der Trypanosomen bei der Surrakrankheit der Haustiere in Indien nach.

1895 legte Bruce (90) in Natal die Ätiologie der Nagana- oder Tsetse-Fliegenkrankheit der Haustiere in Südafrika klar und wies gleichzeitig die Rolle der Tsetsefliege (Glossina morsitans) als Träger der Infektion nach.

1896 beobachtete Chauvrat (123) einen Fall von perniziöser Anämie, verursacht durch Trypanosomen, bei einem Pferde in Algier, worauf Rouget (130) nachwies, dass sie die Erreger der in Nordafrika unter den Pferden und Eseln herrschenden Dourine darstellen. 1899 bestätigten Schneider und Buffard (132) diesen Befund bei an Dourine erkrankten algerischen Hengsten.

1901 erkannte Elmassian (114) in Asuncion, dass das in Südamerika allgemein verbreitete Leiden der Pferde, das sog. Mal de Cadera, gleichfalls auf Trypanosomiasis beruht.

Koch (32) ist es im Laufe seiner letzten Forschungsreise nach Ostafrika anscheinend gelungen, auch den exogenen Formenkreis der Trypanosomen der Nagana im Körper der Tsetsefliege hinlänglich aufzudecken.

Novy[4]) u. a. haben allerdings in jüngster Zeit schwerwiegende Bedenken den Versuchsergebnissen Kochs gegenüber geltend gemacht.

Morphologie und Biologie.

Die Trypanosomen sind extrazellulär lebende Parasiten des Blutes von länglich-spindelförmiger Gestalt, ausgestattet mit einer undulierenden Membran und einer Geissel am vorderen Körperende. Sie besitzen grosse Beweglichkeit, und die einzelnen Arten zeigen variierende Grössenverhältnisse. Das hintere Körperende ist spitz oder mehr oder weniger abgerundet. Im proximalen Körperdrittel markiert sich der Kern und im distalen die Geisselwurzel. Bis vor kurzem war nur diese eine spindelförmige Form, welche das vegative ungeschlechtliche Stadium des Parasiten im Blute seines Wirtstieres repräsentiert, bekannt. Die sog. Involu-

---

1) Danilewsky, Biologisches Zentralblatt. T. V. 1. November 1885. S. 529 und Charkow 1889.

2) Lewis, T., 14. annual report of san. com. with Gov. of India 1878.

3) Evans, G., Report on Surra. Punjab-Government. 3. Dezember 1880.

4) Journal of infections. Vol. 3. Nr. 3. 1896. May 18.

tionsformen entstehen, wenn die Parasiten ungünstigen Lebensverhältnissen unterliegen. Statt der zierlichen Spindelform entstehen dann kaulquappen- oder schildkrötenartige bis kugelige Formen.

Die endogene Vermehrung erfolgt nur durch Längsteilung, welche bald vom Kern, bald vom Blepharoplast her eingeleitet wird. Die Kernteilung erfolgt amitotisch. Aus dem Blepharoplast wächst zuerst ein fadenförmiges Gebilde hervor, das über die Oberfläche des Plasmaklümpchens hervorragt. Bei der sich anschliessenden Spaltung des Muttertieres in Teilstücke erhält jedes Tochterindividuum je einen Kern, ein kleines Chromatinkorn und eine aus diesem hervorwachsende Geissel. Letztere verlängert sich immer mehr und rückt in die sich von der äusseren Körperdecke („Periplast") abhebende Falte, die undulierende Membran hinein (Schilling [101]).

Der Vorgang der Längsteilung dient der multiplikativen Fortpflanzung und wäre als Analogon der Schizogonie der Malariaparasiten aufzufassen. Eine propagative Fortpflanzung durch geschlechtlich differenzierte Entwickelungsformen, wie bei der Sporogonie der Malariaparasiten, ist weder in dem eigentlichen, noch in dem Zwischenwirt des Parasiten, dem Träger der Infektion, bisher beobachtet worden. Dieses letzte Glied des Entwickelungskreises hat Koch (32) auf seiner letzten Expedition angeblich (?) gefunden.

Die Übertragung der Krankheit auf natürlichem Wege erfolgt hauptsächlich durch Zwischenwirte, und zwar übernehmen diese Rolle bei den Rattentrypanosomen Flöhe und Wanzen, während bei der Übertragung der Trypanosomen unter den grossen Säugetieren diese Rolle von bestimmten Fliegenarten ausgefüllt ist.

Schaudinn (9) hat für gewisse Flagellaten die erbliche Übertragung (germinative Infektion) durch die mütterlichen Ovarien auf die junge Mückengeneration nachgewiesen. Sie findet sich häufiger bei Formen, welche den Wirtswechsel im Verlaufe ihrer Stammesgeschichte eingebüsst haben, wie bei den Flagellaten der Stubenfliege.

Bei der Dourine scheint als natürlicher Übertragungsmodus nur die intime Berührung zwischen Stute und Hengst bei dem Begattungsakt in Betracht zu kommen.

Im Körper der in Betracht kommenden Fliegen kann sich nun aber die vegetative Form erwiesenermassen nicht länger wie 48 Stunden lebend erhalten. Dagegen vermögen sich die einzelnen pathogenen Trypanosomen-Arten ständig während einer unbegrenzten Zeit in gewissen Wirtstieren zu halten, ohne dieselben gesundheitlich zu schädigen, so z. B. der Erreger der Surrakrankheit bei dem Rinde, der der Nagana beim Wild, der der Dourine beim Esel etc. So sehen wir, dass diese

mit latenter Infektion behafteten Haustiere sowohl, wie ganz besonders aber das Wild, eine ständige und nie versiegbare Quelle der Infektion für die jeweilig empfänglichen Tierarten darstellen. Mit der Verdrängung des Wildes durch die fortschreitende Kultur ist z. B. die Nagana aus vorher verseuchten Gegenden verbannt und gleichzeitig die Tsetse-Fliege seltener geworden.

Lignières (116) hat nachgewiesen, dass eine weitere Art der Übertragung auch statthaben kann durch den Biss infizierter Tiere und durch Berührung offener Wundstellen derartiger Tiere.

Differentialdiagnostische Merkmale der pathogenen Trypanosomenspezies.

In differentialdiagnostischer Hinsicht ist zu bemerken, dass die Trypanosomen der Kaltblüter, sowie die der Vögel und Nagetiere von den pathogenen Arten der grossen Säugetiere schon morphologisch different sind.

Was die letzteren anlangt, so genügen die morphologischen Charaktere zur Differenzierung der einzelnen Arten meist nicht, sondern ausschlaggebend ist hier vor allem die den verschiedenen empfänglichen Tierarten gegenüber wechselnde pathogene Potenz der einzelnen Spezies. So ist es Nocard (66) 1901 gelungen, die Trypanosomen der Nagana und Dourine dadurch zu differenzieren, dass er gegen Dourine immunisierte Hunde durch Nagana zu infizieren vermochte.

Lignières (116) glaubte sich zu der Annahme berechtigt, dass nicht allein graduell, sondern auch qualitativ Virulenzschwankungen bestehen, wie er es auch für die Piroplasmosen nachgewiesen zu haben glaubt. Doch sind die Grenzen in dieser Hinsicht nicht so scharf gezogen, wie man früher glaubte annehmen zu müssen. So hat Schilling (101) nachgewiesen, dass die seinerzeit von Koch (188) behauptete Rassenimmunität der Massai-Esel gegenüber Nagana tatsächlich nicht besteht. Sehr interessante Aufschlüsse gaben die Versuche Schillings (101) mit der Passage des Naganavirus durch den Körper verschiedener Tierarten, auf Grund deren es gelang, den Virulenzcharakter der Nagana-Trypanosomen so „umzustimmen", dass z. B. Gänse, welche bisher als refraktär galten, für die Infektion mit Nagana empfänglich wurden. Andererseits hat auch Martini (98) festgestellt, dass der Virulenzgrad der Trypanosomenspezies ausserordentlich schwankend ist.

Koch (33) unterscheidet unter den verschiedenen Formen der Trypanosomiasis zwei Typen. Zu dem Typus A zählt er das Rattentrypanosoma und das Tryp. Theileri, weil diese Formen wohl charakterisiert sind Zu dem Typus B rechnet er alle übrigen pathogenen Trypano-

somenspezies, weil diese untereinander in morphologischer Hinsicht nur schwer oder überhaupt nicht diagnostisch trennbar sind.

Als differentialdiagnostische Merkmale kommen in morphologischer Hinsicht in Betracht die Grösse der Parasiten, Grösse und Lagerung des Blepharoblasten im Verhältnis zum Kern, der Gehalt an Granula und auch die Art der Bewegung. So unterscheidet sich z. B. Trypanosoma Brucii und Tryp. equinum von dem Tryp. Lewisi durch die Art der Fortbewegung.

Tryp. Elmassiani ist durch ein äusserst winziges Blepharoblast ausgezeichnet.

Pathogene Wirkung.

Das hervorstechendste Merkmal der Trypanosomiasis ist eine progressive Anämie, häufig vergesellschaftet mit einem Zustande von Parese und Paraplegie und verbunden mit periodisch sich erneuernden Fieberanfällen. Gleichzeitig bleibt merkwürdigerweise trotz hochgradiger Erkrankung und Abmagerung der Patienten ihr Appetit bis zuletzt ein guter. Bei gewissen Formen der Trypanosomiasis sind auch entzündliche Erscheinungen an den Augen beobachtet worden, wie sie bei der periodischen Augenentzündung der Pferde aufzutreten pflegen.

Post mortem finden sich ausser der anämischen Veränderung des Blutes und einer Erweichung des Knochenmarkes keine konstanten und besonders sinnfälligen anatomischen Veränderungen.

Verhalten der Trypanosomen im Blute.

Die Trypanosomen sind befähigt, die roten Blutkörperchen zu durchdringen. Diese Fähigkeit dient jedoch nicht dazu, dem Bedürfnis nach Sauerstoff und Nahrungsaufnahme zu genügen, noch ist ihr eine pathogene Bedeutung beizumessen. Auch die Fähigkeit der Giftbildung besitzen die Trypanosomen nicht; sie produzieren kein Toxin!

Bei latenter Infektion ist der Nachweis der Trypanosomen im zirkulierenden Blute oft nicht zu führen; sie pflegen sich dann gewöhnlich im Knochenmarke aufzuhalten, und der Beweis ihrer Gegenwart kann dann nur durch Übertragung des Blutes auf ein empfängliches Tier erbracht werden.

Nissle (65) hat die Beobachtung gemacht, dass jedoch schon aus gewissen pathologischen Befunden im Blute latent infizierter Tiere auf die wahrscheinliche Gegenwart der Trypanosomen geschlossen werden kann. Hierzu gehört einmal der Nachweis der Polychromasie der roten Blutkörperchen, sowie des Vorhandenseins von Zentrosomen und Dehlerschen Reifen in denselben.

Des weiteren hat Nissle (65) auf die interessante Tatsache hingewiesen, dass, wenn die Trypanosomen aus dem Blute, sei es bei spontanen Remissionen oder nach Anwendung therapeutischer Mittel (Trypanrot, arsenige Säure oder menschliches Serum), verschwinden, gleichzeitig Anämie entsteht. Nach Nissle (65) ist jedoch die Anämie nicht als Folgewirkung der Trypanosomeninfektion zu betrachten, sondern im Gegenteil wahrscheinlich die Ursache des Erlöschens der Infektion. Das Ziel therapeutischer Versuche bei Trypanosomiasis wäre daher gerade, Anämie artefiziell hervorzurufen.

Heilversuche.

In Erwägung dessen, dass Immunisierungsversuche gegen Trypanosomenkrankheiten bisher nur bei Rindern erfolgreich waren, hat Ehrlich und Shiga (28) eine pharmakologische Behandlungsweise, und zwar mit Trypanrot empfohlen. Bei kleinen Versuchstieren (Mäusen) hat sich dieses Mittel gegen die Nagana-Infektion bewährt. Es schützen 0,3 g einer 1 % Trypanrotlösung 15,0 g Maus Andererseits hat Laveran (48) das Trypanrot neben gleichzeitiger Verabreichung von Arsenik anzuwenden empfohlen, und zwar Natr. arsenicos. 0,1 mg pro 20 g Maus.

Verfahren der Züchtung der Trypanosomen auf künstlichen Nährböden.

Novy und Mac Neal (68) gelang es zuerst, das Rattentrypanosoma auf Blutagar (Ratten- oder Kaninchenblut) künstlich zu züchten. Sie wuchsen üppig zu Hunderten und Tausenden in rosettenförmiger Anordnung, wobei die Geisseln nach dem Zentrum der Gruppe gerichtet waren.

Schwerer gelang die Züchtung der Naganatrypanosomen; diese wuchsen nur spärlich und bildeten Anhäufungen von höchstens 10—20 Individuen, die ihre Geisseln nach der Peripherie zu wandten.

Vorkommen im Körper.

Die Trypanosomen sind enthalten im Blute und den serösen Körperflüssigkeiten, in der Gewebs- und Höhlenflüssigkeit des Rückenmarkes, der pathologischen perikarditischen und peritonitischen Flüssigkeit. Die Galle enthält die Parasiten nicht. Auch der Urin ist nicht virulent. Die Galle tötet die Parasiten bei der Verdünnung von 10 : 100 in fünf Minuten, erweist sich jedoch unwirksam bei der Verdünnung von 6 : 100 (Schilling).

Pathologisch-anatomische und histologische Veränderungen bei Trypanosomiasis.

Bei Trypanosomen-Erkrankungen sind durch Neporoyni und Jakimoff (64) folgende pathologisch-anatomische und histologische Veränderungen nachgewiesen worden. Bei ihren Versuchstieren beobachteten sie Vergrösserung und höckerige Beschaffenheit der Milz. Neben vergrösserten Malpighischen Körperchen fanden sich auch solche in regressiver Metamorphose und arm an kleinzelligen Elementen. Die Lymphdrüsen erweisen sich nur bei langsamen Verlaufe der Erkrankung vergrössert; in solchen Fällen wird auch das Knochenmark gerötet gefunden. Die Lungen zeigen, abgesehen von bisweilen bestehender Hyperämie, Ödem oder Emphysem, keine Veränderungen; histologisch jedoch erweisen sie sich stark alteriert, insofern ihr Kapillarnetz von Trypanosomen überfüllt ist und sogar die grösseren Gefässe stellenweise durch dieselben thrombosiert sind.

Die Niere zeigt Hyperämie der Rindensubstanz, selbst punktförmige Blutungen, und zwar vorwiegend in den Malpighischen Knäueln. Hierdurch erklärt sich wohl der Eiweissreichtum des Harns, wie auch die häufig vorkommenden Hautödeme, Krämpfe und Somnolenz als urämische Erscheinungen gedeutet werden können, obwohl die Hauptödeme wohl auch auf Verstopfung kleiner Gefässe zurückgeführt werden können. Die serösen Häute sind meist unverändert, nur bei den Hunden finden sich in den serösen Höhlen blutig seröse Exsudate, welche freie Trypanosomen enthalten.

Die Leber ist meist vergrössert, rotbraun oder lehmfarben und an der Oberfläche feinhöckerig; auf dem Durchschnitte tritt die Läppchenzeichnung deutlich hervor mit rotem Zentrum und gelbbrauner Peripherie. Infolge massenhafter Ansammlung der Trypanosomen in den Leberkapillaren kommt es sowohl zu regressiven wie progressiven Veränderungen. Die ersteren kennzeichnen sich durch Atrophie, fettige Degeneration, nekrotischen Zerfall und Karyolyse sowohl der Parenchymzellen der Leber, als auch der Kapillarendothelien. Die progressiven Veränderungen äussern sich in karyokinetischer Kernteilung an den Leberzellen und an den endothelialen Zellen.

Trypanosoma Lewisi Kenth 1880.

Das Trypanosoma der grauen Ratten.

Dieser Parasit hat kosmopolitische Verbreitung. Er findet sich nicht bei weissen oder gefleckten Ratten, obwohl dieselben für die experimentelle Infektion empfänglich sind. Die Übertragung erfolgt

ausser durch Flöhe und Wanzen auch durch Läuse (Haematopinus), wie v. Prowazek (73) nachgewiesen hat. Genannter Autor unterscheidet die Trypanosomen in geschlechtlicher Hinsicht in drei morphologisch differente Formen:

1. Indifferente, mit unscharfem Kern und zahlreichen protoplasmatischen Granulationen.
2. Weibliche, spärlich auftretend. Körper gedrungener. Kern deutlich rund, Protoplasma alveolär, transparent, sich mit Methylenblau himmelblau färbend.
3. Männliche, mit schmälerem Körper, der sich dunkelblau färbt und mit schärfer begrenztem, länglichem, chromatinreichem Kern.

Das Rattentrypanosoma ist für sein Wirtstier nicht pathogen und ist bei der Übertragung auf andere Tierarten nicht vermehrungsfähig. Das Phänomen der Agglutination wird durch das Serum von nicht infizierten Ratten nicht ausgelöst, wohl aber durch das Serum von solchen Ratten, welchen wiederholt gesteigerte Dosen parasitenhaltigen Blutes eingespritzt waren. Nach einmaligem Überstehen der Infektion erweisen sich Ratten bei der erneuten Einführung der Parasiten refraktär. Das Serum der Ratten, welche durch wiederholte Einspritzungen gesteigerter Mengen parasitenhaltigen Blutes vorbehandelt sind, entwickelt immunisierende Eigenschaften. Intraperitoneale Einführung eines Gemenges virulenten Blutes und eines derartigen Serums ruft keine Infektion mehr hervor.

Pathogene Trypanosomen.

A. Der Kaltblüter (Trypanoplasma, mit 2 Geisseln).

Trypanoplasma Borelli (Laveran und Mesnil).
„ cyprini Plehn.

B. Der Warmblüter (Trypanosoma, mit 1 Geissel).

Tryp. Evansi	Surra (Mbori)	Tabanus tropicus. Stomoxys calcitrans.
„ Brucëi	Nagana	Glossina fusca etc.
„ Rougeti . . . . . (equiperdum).	Dourine	vacat.
„ Elmassiani . . . (equinum Voges.)	Mal de Cadera	Stomoxys calcitrans.
„ Castellani . . . . (gambieuse)	Schlafkrankheit	Argas moubata (Zecke) und Glossina palpalis.

Pathogene Trypanosomen der Kaltblüter.

Trypanoplasma Borelli (Laveran und Mesnil).

Léger (56) beobachtete den Blutparasiten in der Dauphiné im Blute von Rotaugen. Er findet sich oft massenhaft im Blute und in der Lymphe verbreitet und erzeugt eine hochgradige tödliche Anämie. An den erkrankten Fischen macht sich Verfärbung und Anschwellung bemerkbar, die Tiere halten sich unbeweglich und fressen nicht.

Trypanoplasma cyprini Plehn.

Der von Marianne Plehn im Karpfenblute gefundene Parasit bedingt bei diesen Tieren tödliche Anämie. Die Tiere fallen auf durch blasse Kiemen und zeigen in der letzten Lebenszeit Unlust und beschleunigte Atmung.

Die Surrakrankheit (Trypanosoma Evansi).[1]

Sie ist heimisch in Indien und wird erzeugt durch das Trypanosoma Evansi. Dasselbe ist 25—28 μ lang (inkl. Geissel), ähnlich dem Rattentrypanosoma, nur ist das hintere Körperende weniger spitz und enthält im Gegensatz zu den Trypanosoma Brucëi ein kleineres Chromatinkorn. Auch ist Tryp. Evansi beweglicher und in der Form schlanker, wie Tryp. Brucëi.

Die Erscheinungen der Krankheit bestehen in intermittierendem Fieber mit 1—6tägigen Exazerbationen (relapsing fever), dunkelroter Verfärbung der Konjunktiva, ödematöser Schwellung der Haut und Unterhaut, der abhängigen Körperstellen und rapidem Muskelschwund. Trotz der hochgradigen Krankheitserscheinungen bleibt der Appetit ein guter. Im letzten Stadium der Krankheit tritt Lähmung der Hinterhand ein. Zuweilen findet sich Iritis exsudativa und Petechien auf der Schleimhaut der Scheide. Die Dauer der Krankheit beträgt 45—60 Tage. Perakute Formen kommen nur ausnahmsweise vor. Als pathologisch-anatomische Veränderungen findet sich Blässe und wässerige Durchtränkung der Organe, sowie Aszites. Die Fundusschleimhaut des Magens ist hyperämisch und zuweilen ulzeriert. Die Darmschleimhaut ist ecchymosiert. Tritt der Tod im fieberhaften Stadium ein, so besteht Milztumor, anderenfalls fehlt derselbe oder die Milz ist sogar kleiner. Der Harn enthält Eiweiss, Hämoglobin und Gallenfarbstoff.

---

[1] Die Eingeborenen bezeichnen mit dem Namen „Surra" jede chronische, tödlich endende Krankheit der Pferde, Maultiere und Kamele.

Empfänglich für die Krankheit ist besonders das Pferd und das Maultier, widerstandsfähiger ist der Esel. Rinder und Büffel sind weniger empfänglich für Surra. Der Bison ist völlig refraktär, obwohl er Bewohner des Dschungels ist. Die Krankheit ist übertragbar auf Schafe, Ziegen, Kaninchen, Meerschweinchen, graue Ratten und Affen. Vögel, Reptilien, Amphibien und Fische erscheinen refraktär. Vermittler der Infektion ist Tabanus tropicus und zwar nur während der heissen und regnerischen Jahreszeit. Wahrscheinlich kommen hierbei noch andere Fliegenarten in Betracht. Auf den Philippinen z. B. erfolgt die Übertragung nach Curry (104) durch Stomoxys calcitrans.

Mbori oder Maladie de la mouche.

Im französischen Sudan wurde unter Dromedaren eine surraähnliche Krankheit beobachtet, die die Mauren und Araber um Timbuktu „Mbori" oder maladie de la mouche nennen. Szewczyk (83) hat die Seuche zuerst in Zousfana, einem Militärposten der Spahis beobachtet. Cazalbou (erklärt sie für eine selbständige Seuchenform und Vallée und Panisset 113) bewiesen durch Impfung, dass Mbori entweder mit Surra übereinstimmt oder ihr sehr nahe steht. Der Träger der Infektion, Tabanus sudanensis, wird von den Eingeborenen „el debab" genannt. Die Krankheit äussert sich klinisch durch Fieber, Abmagerung und progressive Anämie, die in 2—8 Monaten zum Tode führt. Auch Ödeme sowie Lähmungserscheinungen wurden im Verlaufe der Krankheit beobachtet.

Soumaya oder Souma.

Cazalbou berichtet über eine periodisch auftretende Seuche unter den Rindern im französischen Sudan, welcher die Tiere unter Abmagerung, unregelmässigen Fieberattacken, Diarrhöe und Ödembildung nach ca. 7--8 monatlicher Dauer der Krankheit erliegen. Im Blute spärlich auffindbare Trypanosomen ähneln den bei Mbori gefundenen. Milztumor wird nicht beobachtet. Träger der Infektion ist Tabanus niger.

Die Nagana- oder Tsetsefliegenkrankheit. (Trypanosoma Brucëi).

Das Wort „Nagana" bedeutet in der Sprache der Zulu einen Zustand der Kraftlosigkeit. Die Seuche ist in niedriggelegenen und sumpfigen Gegenden ganz Afrikas verbreitet. Ihr spontanes Auftreten ist bei folgenden Tierarten beobachtet worden: Pferd, Rind, wilder Büffel, Esel, Maulesel, Hund; bei verschiedenen Antilopenarten, wie Wildebeest, Kudu, Buschbock, ferner bei der Hyäne, und wahrscheinlich

ist auch das Kamel und der Elefant für die spezifische Infektion empfänglich. Experimentell ist die Krankheit übertragbar auf Ziege, Schwein, Hund, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte (weiss und grau), Maus (weiss und grau). Auffallend ist die Empfänglichkeit des Zebra für die künstliche Infektion; zweifelhaft ist jedenfalls, ob das Zebra ebenso für die natürliche Infektion empfänglich ist. Schilling (78) gelang es zum ersten Male, auch Gänse zu infizieren, nachdem er die Trypanosomen 25 mal durch den Hundekörper hatte passieren lassen. Schilling hat durch seine vielfachen Übertragungen bestätigt, dass es durch fortgesetzte Passage-Impfungen innerhalb einer Tierart (Hund) gelingt, nicht bloss die Virulenz der Parasiten für eine verwandte Art umzustimmen (Umstimmbarkeit), sondern dieselbe sogar für eine ganz andere Gattung (Vögel — Gans), für die sie bisher avirulent waren, infektionstüchtig zu machen.

Der Erreger der Krankheit ist das Trypanosoma Brucëi, welche eine Länge von ca. 28—33 μ hat. Die Parasiten finden sich, wenn nicht im zirkulierenden Blute, so doch stets im roten Knochenmarke. Sie erzeugen eine manchmal akut verlaufende, meist aber erst nach Wochen tödlich endende Anämie. Dieselbe kennzeichnet sich durch Verringerung des Hämoglobingehaltes und Oligocythämie, welche von einem remittierenden, im Beginn der Erkrankung in regelmässigen Abständen exazerbierenden Fieber begleitet ist. Die Zahl der auffindbaren Parasiten steht gewöhnlich in Beziehung zu der jeweiligen Temperaturerhöhung. Die Zahl der Erythrocyten sinkt im Verlaufe der Infektion auf $^1/_8$ und der Hämoglobingehalt auf $^1/_4$ der Norm.

Das Wesen der Nagana beruht nach Schilling auf einer durch die Lebenstätigkeit der Parasiten verursachten Insuffizienz der blutbildenden Organe, insbesondere des Knochenmarks. Die Folgeerscheinungen der Anämie sind Insuffizienz des Herzmuskels, Kapillarblutungen und Ödeme. Hierzu kommen manchmal noch, besonders in akuten Fällen, Milztumor, exsudative Perikarditis, Keratitis und Iritis.

Das Aderlassblut zeigt nach Martini eine Herabsetzung des Fibrinbildungsvermögens, was er dadurch zu erklären sucht, dass die Trypanosomen sich wahrscheinlich von den gelösten Eiweisssubstanzen des Blutplasmas ernähren.

Als Vermittler der Infektion wurde bisher ausschliesslich die Tsetsefliege, Glossina longipalpis s. morsitans (Wiedemann 1830) angesprochen. Koch hat auf seiner letzten Expedition nachgewiesen, dass als Träger der Infektion hauptsächlich in Betracht kommt Glossina fusca, die auch am zahlreichsten gefunden wurde, des weiteren daneben Gl. morsitans—pallipides—tachinoides – palpalis und wahrscheinlich auch Gl. longipennis.

Die Weibchen legen nicht Eier, wie andere Dipteren, sondern produzieren immer nur einzelne weissliche Larven, welche sich nach wenigen Stunden verpuppen. Zwischen dem Ablegen der einzelnen Larven verstreicht eine Zeit von 10—20 Tagen, je nach der Lufttemperatur. Ein Weibchen produziert also pro Monat nicht mehr als 2—3 Nachkommen.

Schilling danken wir eine detaillierte Schilderung der Nagana-Affektion bei den einzelnen Haustieren.

Immunisierungsversuche.

Martini (98–100) führt die Schwierigkeit der Immunisierung zurück auf die auffallenden Virulenzschwankungen der Infektionserreger. Es gelang ihm trotzdem, vermittelst zahlreicher Passagen des Virus durch Ratten und besonders weisse Mäuse, ähnlich wie bei der Tollwut, ein „Höchstvirus" (virus fixe) zu gewinnen, vermöge dessen er bei Rindern und Eseln parasitizid wirkende Stoffe zu erzeugen vermochte. Er empfiehlt eine immunisierende Vorbehandlung für Transport- und Reitpferde, sofern dieselben durch eine Tsetsegegend ziehen müssen. Dauernd immunisierte Tiere dagegen sich zu halten, erscheint gewagt, denn nach den Erfahrungen von Koch in Afrika können in ihnen Tsetseparasiten bis nach sechs Jahren als Symbionten bleiben, so dass diese Tiere eine ständige Infektionsquelle darstellen würden.

Schilling (101) hat Rinder in Togo nach der von Koch angegebenen Direktive immunisiert. „Das Prinzip der Immunisierung gegen Nagana beruht nach Koch auf der Passage durch eine andere Tierart, als von der man ausgeht. Es beruht auf der künstlichen Infektion hochempfindlicher Tiere mit infolge Passage auf eine fremde Tierart abgeschwächten und infolgedessen weniger virulenten Keimen. Durch die Anpassung an die von dem Wirt I verschiedenen Lebensbedingungen des Wirtes II werden sie für ersteren ungefährlich."

„Trypanosoma vivax" von Ziemann als Erreger einer bei den Haustieren Kameruns beobachteten Trypanosomiasis beschrieben, dürfte mit dem Trypanosoma Brucëi identisch sein.

Aïno.

Brumpt beobachtete eine der Nagana ähnliche Erkrankung von Transporttieren im Somalilande. Dromedare und Maulesel sind, sofern sie angestrengt werden, dafür empfänglich. Brumpt unterscheidet drei Formen einer Krankheit, eine ödematöse, hämorrhagische und Mischform. Charakteristisch ist ein Ödem der Augenhöhlengruben. Aïno ist die Bezeichnung der Eingeborenen für Glossina longipennis.

Die Dourine (Trypanosoma equiperdum).

Das arabische Wort Dourine bedeutet soviel, wie unreine Begattung. Die Krankheit entsteht nur durch direkte Übertragung bei der Begattung (mal du coït.). Sie wurde bereits 1816—1820 in den Gestüten Trakehnen und Celle beobachtet. (?)

Rouget (130) hat 1894 zuerst Trypanosomen bei dieser Krankheit nachgewiesen. 1899 haben Schneider und Buffard (132—134) die Krankheit durch Überimpfung experimentell erzeugt.

Hengste, Stuten, Eselinnen erkrankten spontan, Wallache und Maultiere jedoch nicht.

Im klinischen Verlauf der Krankheit lassen sich drei Perioden nachweisen: Die erste ist charakteristisch durch Bildung von Ödemen, die zweite durch Bildung von Quaddeln in der Haut, die dritte durch Anämie, Kachexie, Paresie und Paraplegie. Die Krankheit währt 2—6 Monate, selbst ein Jahr und länger.

11—20 Tage nach der Infektion bilden sich bei den empfänglichen Tieren ödematöse Schwellungen der äusseren Geschlechtsorgane, welche teils schmerzlos, teils schmerzhaft und entzündlicher Natur sind. Bei der Stute entsteht 5-6 Tage nach der Begattung Schwellung und Rötung der Schleimhaut der Scheide, sowie Scheidenausfluss. Im Verlaufe des Leidens schwellen die Lymphdrüsen des ganzen Körpers an, ohne Neigung zur Induration zu zeigen. Daneben besteht Hyperästhesie in der Lendengegend und es tritt eine urticariaartige Hauterkrankung auf. Im letzten Stadium der Krankheit bilden sich Lähmungserscheinungen aus, und auf der Kornea entstehen bisweilen Ulzerationen.

Beim Esel beschränkt sich die Affektion auf lokale Veränderungen der äusseren Geschlechtsteile. Die Krankheit währt ca. 2—3 Jahre. Gerade diese Tiere bilden eine ständige Infektionsquelle. Pathologisch-anatomische Veränderungen finden sich ausser an den Geschlechtsteilen an den nervösen Organen, bestehend in einer diffusen oder herdweisen Erweichung des Rückenmarkes in der Lendengegend. Histologisch ist an diesen Stellen eine Degeneration der Nervenstränge nachzuweisen.

Marek (Budapest) (125) bezeichnet die Krankheit mit Rücksicht auf die Art der anatomischen Veränderungen als infektiöse Polyneuritis.

Selbst die intakte Schleimhaut ist nach Rouget (130) für die Trypanosomen durchlässig.

Die Parasiten sind enthalten im Blute, sowie in den ödematösen Flüssigkeiten, im Exsudat der Schleimhaut des Penis und der Vagina, im Sperma und in der Milch, ebenso wie in den erweichten Stellen

des Rückenmarkes. Im Blute sind sie immer nur in spärlicher Anzahl vorhanden.

Tiere, welche die Krankheit einmal überstanden haben, bleiben, auch wenn sie keine Erscheinungen mehr zeigen, für einige Jahre noch infektiös.

Szewczyk (83) beobachtete im südlichen Algier eine Form der Trypanosomiasis bei Pferden, die wahrscheinlich von der Dourine verschieden ist. Die Krankheit äusserte sich durch Blutarmut und Störungen im Zentral-Nervensystem. Szewczyk unterscheidet drei Formen der Krankheit und zwar eine subakute, chronische und nervöse Form. Im Blute der erkrankten Tiere fand sich eine Trypanosomenform, welche diejenige der Dourine an Grösse übertraf und als weiteres Unterscheidungsmerkmal zahlreiche Granulationen am Vorderteil aufwies. Überdies enthielt das Blut des grossen Kreislaufes zahlreiche Parasiten, was bei der Dourine nur selten vorhommt.

Das Mal de Caderas[1].

Es ist in ganz Südamerika verbreitet. Der Erreger desselben, das Trypanosoma equinum Voges, syn. Tryp. Elmassiani Lignières (116) ist 24—26 μ lang und 1—2 μ breit. Der Blepharoplast ist wenig markiert.

Die Erscheinungen der Krankheit sind ähnlich wie bei den vorhergenannten Trypanosomen-Affektionen. Der tödliche Ausgang tritt nach 15 Tagen bis 4 Monaten ein. Elmassian (114) unterscheidet drei Formen der Krankheit, eine akute, chronische und spastisch-paralytische Form. Die erstere wird durch sehr starkes fortschreitendes Abmagern gekennzeichnet, obgleich die Fresslust bis zuletzt bestehen bleibt; ferner tritt starke Blutarmut nebst intermittierendem Fieber auf, häufig Parese des Hinterleibes, die zu Paraplegie und schliesslich zum Tode führt. Charakteristisch ist die Erkrankung der Augen. Es besteht Ödem der Augenlider, Konjunktivitis und Chemosis, interstitielle diffuse Keratitis und Hypopyonbildung. Die anfallsweise auftretenden Veränderungen an den Augen heilen ohne Zurücklassung von Spuren. Die chronische Form verläuft unter dem Bilde der progressiven Abmagerung und kann sich über vier Monate hinziehen. Bei der spastisch-paralytischen Form treten Muskelzuckungen, Trismus und epileptiforme Krampfanfälle auf.

Anatomische Veränderungen: In Brust- und Bauchhöhle, im Herzbeutel und selbst in den Gelenkhöhlen findet sich ein serofibrinöses Exsudat. Die Serosen sind leicht ramiform gerötet. Die Parenchyme

---

[1]) Cadera = Lende.

sind geschwollen, desgleichen die Milz, welche dabei feste Konsistenz und dunkle Färbung zeigt. Besonders charakteristisch sind die Nierenveränderungen. Neben parenchymatöser Entzündung bestehen diffuse interstitielle Hämorrhagien. Die Harnkanälchen sind verstopft und erweitert. Der Harn enthält Eiweiss, Blut und Nierenzellen. Unter den Gehirn- und Rückenmarkshäuten findet sich ein geringes Exsudat.

Empfänglich ist das Pferd, weniger das Maultier und der Esel. Rinder, Schafe, Ziegen, Schweine widerstehen der natürlichen Ansteckung und reagieren auch auf die Impfung nur schwach. Der Hund ist sehr empfänglich, dagegen ist die Katze widerstandsfähiger. Am empfänglichsten sind weisse Mäuse, dann kommen Hunde, Pferde, Kaninchen, Katzen, Meerschweinchen, Hammel, Rinder. Eine Übertragung auf Vögel gelang Lignières (117) nicht. Durch Kohabitation wird die Krankheit nicht übertragen. Zabala und Voges (120) nehmen an, dass die Übertragung durch Stomoxys calcitrans vermittelt würde. Lignières (117) und Elmassian (115) bestreiten die Berechtigung dieser Annahme. Das Inkubationsstadium beträgt 2—5 Tage. Die Fieberexazerbationen währen 1—2 Tage, um nach 3—6 Tagen wieder zu erscheinen. Rinder, welche experimentell infiziert werden, zeigen keine Krankheitserscheinungen, jedoch ist ihr Blut während 4—5 Monate infektiös. Hunde sterben nach 1—2 Monaten, Kaninchen nach 30 Tagen.

Trypanosoma dimorphon. Dutton und Todd, 1904.

Diese Spezies wurde von Dutton und Todd[1]) am Senegal bei Pferden beobachtet. Sie tritt in einer länglichen (22 μ) und gedrungenen (10—15 μ) Form auf. Die undulierende Membran ist schwach entwickelt und eine freie Geissel ist nur schwach ausgeprägt. Der klinische Verlauf der Krankheit ist ähnlich wie bei den übrigen Formen der Trypanosomiasis, nur zieht sich das Leiden längere Zeit, etwas über ein Jahr lang hin. Die Parasiten sind im zirkulierenden Blute nur in spärlicher Menge nachweisbar, häufiger aber kurz vor dem Tode. Bei der Überimpfung auf Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Rinder entwickelt sich die Krankheit in akuter oder subakuter, dagegen bei Schafen und Ziegen in chronischer Form.

Trypanosoma Theileri.

Nach Laveran (46) und Mesnil erzeugt Trypanosoma Theileri bei Rindern eine mit oder ohne Fieber verlaufende, unter rapider Erythrozytenzerstörung schnell zum Tode führende Anämie, die soge-

---

[1]) Dutton, J. E., et J. L. Todd, 1. Report of the Trypanosomiasis expedition to Senegambia 1902. Liverpool 1903.

nannte „Gaalziekte". Als anatomische Veränderung findet sich Milzvergrösserung und Ecchymosierung des Perikards. Die Länge des Parasiten beträgt einschliesslich der 1/4 der Gesamtlänge betragenden Geissel ca. 30—65 μ, die Breite 3,5—4 μ. Parasit ist durch Blutimpfung nur auf Rinder übertragbar. Die natürliche Übertragung der Krankheit erfolgt nach Theiler (84) wahrscheinlich durch Hippobosca rufipes.

Trypanosoma transvaaliense.

Von Theiler (84) als besondere Art aufgefasst, ist wahrscheinlich mit Tryp. Theileri identisch.

Léger (56) schildert eine Flagellatenart, Crithidia fasciculata, welche er in der Dauphiné in Anopheles maculipennis gefunden hat, dessen Darm sie bevölkert. Sie hat eine merkwürdige Ähnlichkeit mit Trypanosomen, sowohl in der, wenn auch kleineren Gestalt, als auch hinsichtlich der Vermehrung durch Längsteilung und den Besitz einer undulierenden Membran.

Trypanosoma Duttoni von Thiroux (85) bei Mäusen gefunden, ist für dieselben nicht pathogen. Ratten sind ihm gegenüber refraktär. Es ist züchtbar nach Novy (68). Thiroux (85) hat Teilungsformen beobachtet und zwar am häufigsten die Rosettenform und daneben Zwei- oder Dreiteilung.

2. Ordnung. Polymastigina.

Gattung Costia.

Costia necatrix (Henneguy).

Der Parasit wurde 1884 von Henneguy entdeckt. Er saugt sich mit dem Vorderende seines Körpers auf den Epithelzellen der Haut gewisser Fischarten fest. Durch die Reizwirkung der in grosser Zahl angehäuften Parasiten entstehen Hauttrübungen und es erfolgt eine krankhaft vermehrte Schleimabsonderung der Oberhautzellen. Junge Fische sterben schon nach wenigen Tagen, während ältere der Infektion längere Zeit widerstehen. Bei nicht genügendem Wasserwechsel kommt es zur Entstehung von Epidemieen.

Gattung Trichomonas.

Trichomonas caviae (Davaine).

Galli und Valerio stellten 1898/99 fest, dass eine seuchenartige Erkrankung der Meerschweinchen in dem hygienischen Institut in Lausanne durch Trich. caviae Davaine erzeugt wurde. Bei den erkrankten Tieren fanden sich in der hyperämischen Dickdarmschleimhaut massenhaft Flagellaten.

Die Ansicht Pfeiffers, dass bestimmte Arten der Diphtherie der Vögel durch Flagellaten (Trichomonas-Arten) erzeugt würden, wurde durch Babes widerlegt, welcher den harmlosen Charakter derselben und ihr Vorkommen auch bei gesunden Tieren nachwies.

Mit dem Molluscum contagiosum des Menschen wurde s. Z. irrtümlicherweise ein unter dem Geflügel auftretendes Leiden identifiziert, welches als Epithelioma gregarinosum Bollinger bezeichnet wurde. Das Leiden wurde 1872 zuerst von Rivolta und Silvestri in der Umgebung von Pisa beobachtet. Es äussert sich durch knötchenförmige Hauthyperplasien, welche mit Vorliebe an den unbefiederten Teilen des Kopfes bei Hühnern auftreten.

Neuere Untersuchungen über diesen Gegenstand haben ergeben, dass es sich ursächlich um ein filtrierbares Virus handelt.

Gattung Lamblia.

Lamblia intestinalis (Lambl 1895).

Der Parasit wurde im Dünndarm von Hund, Katze, Schaf, Kaninchen, desgleichen beim Menschen nachgewiesen. Die Infektion erfolgt durch Aufnahme von Zysten, welche vegetabilischen Nahrungsmitteln beigemischt sind.

Bei Kaninchen erzeugt der Parasit nach Perroncito[1]) oft schwere tödliche Erkrankung. Die Parasiten bevölkern den Darm vom Duodenum ab und ihr Parasitismus führt zur Verstopfung durch Bildung förmlicher Koprolithen.

3. Klasse. Sporozoa Leukart.

Die Angehörigen der Klasse der Sporozoen sind der multiplikativen und propagativen Fortflanzung fähig. Erstere dient der Verbreitung der Infektion im Wirtstiere, der Auto-Infektion. Letztere dient der Verbreitung der Infektion von einem Wirtstiere auf ein neues, eventuell nach Passage durch einen Zwischenwirt.

Die Glieder der ersten Unterklasse der Sporozoen, die Telosporidia, sind dadurch gekennzeichnet, dass sie nur am Ende einer vegetativen Periode ihres Lebenskreises in Keimlinge zerfallen, während die Glieder der zweiten Unterklasse, die Neosporidia, während der ganzen vegetativen Periode sporulieren können.

Die Keimbildung ist entweder eine exogene oder endogene, je nachdem sie ausserhalb oder innerhalb des Wirtstieres erfolgt.

Die Keime gehen entweder aus einer geschlechtlichen oder ungeschlechtlichen Vermehrungsart hervor. Im ersteren Falle erfolgt die Befruchtung isogam oder anisogam, je nachdem gleich- oder verschiedengestaltete Geschlechtszellen zur Vereinigung schreiten. Die an die Befruchtung sich anschliessende Fortpflanzungsform, die Sporogonie, stellt eine Ergänzung, Vervollkommnung bzw. ein notwendiges Korrelat der ungeschlechtlichen Fortpflanzungsform, der Schizogonie, dar.

Die Schizogonie erfolgt durch gleichzeitigen Zerfall der Protoplasmamasse des Muttertieres, des sog. „Schizont“. Die durch Zerfall des Mutter-

---

1) Perroncito, E., Bull. Soc. zoolog. de France. T. 27. Nr. 4. pag. 151—155.

tieres asexuell und entogen entstehenden Keime (Sichel- oder Amöboidkeime) bezeichnet man als Merozoiten im Gegensatz zu den Sporozoiten (Aimé Schneider), d. h. solchen Keimen, welche ektogen aus der Vereinigung eines sexuell differenzierten Elternpaares hervorgehen.

1. Unter-Klasse. Telosporidia Schaudinn.

Die Angehörigen dieser Gruppe zerfallen nur am Ende einer vegetativen Periode ihres Lebenskreises in Keimlinge. Mit Ausnahme der Hämosporidien sind die Keimlinge zu Sporen in einer Sporenhülle eingeschlossen. Bei den Hämosporidien fehlt diese Sporenhülle. Befruchtung isogam oder anisogam.

Die Unterklasse der Telosporidia zerfällt in die Ordnung der Coccidiomorpha und Gregarinida. Letztere parasitieren nur bei niederen Tieren und sind in pathogener Hinsicht für höher organisierte Tiere bedeutungslos.

1. Ordnung. Coccidiomorpha.

Bei den Coccidiomorpha verläuft das vegetative Stadium ungeschlechtlicher Vermehrung dauernd oder vorübergehend intrazellulär. Die Befruchtung erfolgt anisogam, d. h. durch Individuen von differentem Geschlechtscharakter, indem sich bewegliche Zellen von spermazotoidem Typus mit ruhenden Zellen von ovoidem Typus vereinigen.

1. Unterordnung. Coccidia Leuckart.

Die Coccidien sind Zellschmarotzer von formbeständiger, ei- oder kugelförmiger Gestalt. Sie sind in erwachsenem Zustande unbeweglich, und nur die Keime können lebhafte Bewegung ausführen. Sie beenden ihre Entwickelung nur innerhalb von Epithelzellen, besonders der Verdauungstraktus und seiner Anhänge. Auch in Nieren und Hoden sind sie gefunden worden. Hauptsächlich finden sie sich verbreitet bei Wirbeltieren, bei denen die Gregarinen nicht vorkommen, dann bei Glieder- und Weichtieren.

Über die Entwickelung der Coccidien vergl. Doflein. Sie erfolgt, in Kürze wiedergegeben, folgendermassen:

Der durch Sporogonie entstandene Sporozoit wächst zum Schizonten heran. Dieser erzeugt durch Schizogonie Merozoiten. Letztere wachsen zu einem Teil wieder zu Schizonten heran, während aus einem anderen Teil von ihnen Sporonten (Oozysten [= Sporozysten]) hervorgehen.

In pathogener Hinsicht ist die Gattung Coccidium bemerkenswert. Nach Lühe (5, 6) ist für die bisherige Artbezeichnung Coccidium aus

Prioritätsrücksichten für die Zukunft die Bezeichnung „Eimeria“ zu verwenden, während die Bezeichnung Coccidium für die Ordnung zu reservieren wäre. Die Art ist gekennzeichnet durch Bildung von 8 Sporozoiten, welche zu je 2 in 4 Sporozysten eingeschlossen sind.

Coccidium cuniculi (Rivolta).

syn. Cocc. oviforme (Leuckart) parasitiert in den Epithelzellen der Gallengänge der Kaninchen und erzeugt in der Leber derselben die sog. Coccidienknoten. Die Leber ist dabei vergrössert und mit zahlreichen hirsekorn- bis haselnussgrossen, grauweissen Knoten durchsetzt. Werden diese Knoten durch Einschneiden eröffnet, so entleert sich aus denselben eine eiterartige Flüssigkeit, welche aus Zerfallsprodukten der Zellen und Coccidienzysten besteht. Die Entstehung der Knoten ist zurückzuführen auf Ektasie der Gallengänge und chronisch entzündliche Bindegewebswucherung in deren Umgebung.

Die Coccidienkrankheit äussert sich durch ein 1—2 Wochen andauerndes Fieber mit Begleiterscheinung von Diarrhöe, Abmagerung und Ikterus. Aus Nase und Mund stellt sich Schleimabsonderung ein.

Für die Infektion ist auch der Mensch, sowie Rind, Pferd, Schwein und Ziege empfänglich.

Die Entwickelungsart der Coccidien in der Leber und den Gallengängen ist gleichartig derjenigen der in den Epithelzellen des Darmes parasitierenden Coccidien, so dass Léger, Pfeiffer (8) und Metzner (145) trotz der Grössenunterschiede der Zysten- und Darmcoccidien beide Formen für identisch halten.

Metzner (145) hat eine Reihe wichtiger Ergänzungen für die Kenntnis des Entwickelungsganges des Cocc. cuniculi geliefert.

Über die Bedingungen der Sporulation fand Metzner (145) folgendes: Mangel an Sauerstoff verhindert die Sporulation. Bei hoher Temperatur (Körperwärme) verläuft sie langsamer als bei mittlerer (15 bis 20° C). Die früher beschriebenen Zweiteilungen sind nur an Lebercoccidien beobachtet worden und sind durch die CO_2-Spannung in der Leber zu erklären.

Nicht der Magen-, sondern der Pankreassaft macht die Sporozoiten frei. Diese schlüpfen durch die Mikropyle der Sporozyste, dann durch die der Oozyste.

Die Zysten der Lebercoccidien haben eine Länge von 36—49 μ und eine Breite von 18—28 μ, während die Zysten der Darmcoccidien eine Länge von 24—36 μ und eine Breite von 11—23 μ haben.

Doch sind noch Unterschiede in anderer Hinsicht zwischen der Lebercoccidie und der Darmcoccidie, Coccidium perforans, festgestellt

worden. Während Cocc. oviforme 3—5 Wochen zur Teilung braucht, teilt sich Cocc. perforans schon nach 3—4 Tagen. Auch ist das Inkubationsstadium bei Cocc. perforans kürzer und beträgt nur 3—4 Tage, während es bei Cocc. oviforme ebensoviele Wochen währt. Cocc. perforans erzeugt durch seinen massenhaften Parasitismus in den Epithelzellen des Darmes bei Kaninchen starke profuse Diarrhöen.

Die Rote Ruhr der Rinder.

Zschokke, Hess (151) und Guillebeau (144) führen diese in der Schweiz auf den höheren Alpenweiden zur Zeit der Grasfütterung (Sommer und Herbst) häufig vorkommende und seuchenhaft auftretende Erkrankung der Jungrinder auf Coccidieninvasion zurück. Das Leiden äussert sich durch wässerig-blutige Diarrhöen mit Bildung diphtherischer Membranen. Die Aufnahme der Coccidien erfolgt mit dem Futter und Wasser, welches durch sporenhaltigen Kot verunreinigt ist. Die Reifung der Coccidiensporen im Kote erfolgt bei zusagender Temperatur, d. h. bei 15—18°, in 2—3 Tagen. Im Dunghaufen gehen die Coccidien nach Guillebeau (144) ohne Sauerstoffeinfluss bald zugrunde, während sie auf der Weide oder in Tümpeln gut fortkommen, oder wenn der Regen den Kot erweicht hat.

Die Krankheit lässt sich bei Rindern durch sporenhaltige Coccidien experimentell erzeugen. Die Inkubation beträgt drei Wochen. Der Verlauf ist meist akut, selten perakut. In leichten Fällen tritt nach acht Tagen, in schweren mit blutigem Durchfall nach 2—3 Wochen Heilung ein. Sehr schwere Fälle enden schon nach 24 Stunden letal. Die Mortalität beträgt 2—4%. Da die endogene ungeschlechtliche Vermehrung der Coccidien, die Schizogonie, ihre Grenzen hat, indem sie sich schliesslich erschöpft, hört schliesslich die Auto-Infektion auf. Wenn dann keine neue Infektion durch Oozysten erfolgt, wird schliesslich der Darm coccidienfrei. Zschokke (150) konnte in einem 1 qmm grossen Stückchen der Mastdarmschleimhaut 1500 Coccidien nachweisen.

Die Prophylaxe besteht in Isolierung der kranken Tiere und in der Vernichtung ihres Kotes. Ausserdem sind die gefährdeten und erkrankten Tiere der Stallhaltung und Trockenfütterung zu unterwerfen. Daneben wird die Verabfolgung von Kreolin in Milch und von Klystieren empfohlen.

Als Erreger des sog. „Schrotausschlages des Schweines" (Spiradenitis coccidiosa suis) wurde von Olt (147) das Coccidium fuscum angesprochen, dasselbe ist etwas grösser wie Coccidium oviforme und braun gefärbt. Nach Voirin (148) ist es mit dem letzteren nicht identisch. Es para-

sitiert in den Epithelien der Knäueldrüsen der Haut des Schweines. Lühe[1]) bestreitet die ätiologische Rolle der Coccidien bei diesem Leiden.

Coccidium avium. Silvestrini. — Rivolta.

syn. Cocc. tenellum (Raillet-Lucet.) findet sich im Darmepithel des Hausgeflügels. Der Parasit hat unter Fasanen tödlich verlaufende Epidemien hervorgerufen. Besonders erkranken junge Tiere unter den Erscheinungen blutiger Durchfälle. Die Entwickelung des Parasiten dauert 2—3 Tage. Seine ungeschlechtliche Form erreicht eine Grösse von 40 μ. Die reifen Sporen konnten mit Erfolg auf Rinder und Kaninchen übertragen werden.

Eckardt (142) stellte Coccidiosis intestinalis bei Hühnern fest. Diese Darmseuche trat in akuter und chronischer Form auf. Jüngere Tiere litten besonders an der ersteren Form, die dann auftrat, wenn den ca. vier Wochen alten Küken zum ersten Male ungekochtes Trinkwasser gereicht wurde. Die Tierchen erlagen innerhalb weniger Tage der durch erschöpfenden Durchfall sich äussernden akuten Form der Seuche. Die chronische Form befällt mehr die älteren Tiere, welcher diese nach ca. 4—8 Wochen unter Erscheinungen von Durchfall und hochgradiger Abmagerung erliegen. Bei der akuten Form findet man mehr oder weniger intensive entzündliche Veränderung des Darmes; bei der chronischen trägt die Oberfläche des Dünndarms zahlreiche eingelagerte weisse Pünktchen, so dass sie aussieht, wie „mit Mehlstaub belegt“ (Coccidienknoten). Durch Verfütterung infizierter Darmteile und Darminhalt wurde die Krankheit mit Sicherheit auf andere Hühner übertragen. Eckardt wies nach, dass an der Kalkschale und im Eiweiss der Eier von Hühnern, welche an Coccidiosis gelitten haben, das Cocc. tenellum zu finden ist, ferner an der Oberfläche der vier bis fünf Tage vor der Ausschlüpfzeit abgestorbenen Embryonen.

Hierher gehört wahrscheinlich auch die von Smith (15) beschriebene Erkrankung der Truthühner, sog. black head, deren Ursache Smith auf Amoeba meleagridis zurückführt.

Cocc. truncatum. Raillet und Lucet.

Gefunden in der Niere der Hausgänse.

Cocc. bigeminum. Stiles.

Parasit wurde extraepithelial in den Darmzotten der Hunde, Katzen, Iltisse, gelegentlich auch bei Menschen, gefunden. Grösse 8—15 μ. Aus der Teilung einer Oozyste gehen zwei vereinigte Zysten hervor, deren Teilstücke dann vier Sporen bilden.

[1]) Lühe, Zoolog. Zentralbl. Jahrg. 10. Nr. 18/19.

Gattung Cyclospora.

Als Ursache einer tödlichen Enteritis bei Maulwürfen hat Schaudinn (9) einen Parasiten nachgewiesen, welchen er Cyclospora caryolytica benennt. Er ist gekennzeichnet durch den Besitz von nur zwei Sporozysten mit je zwei Sporozoiten (Cyclospora). Der Parasit hat seinen Wohnsitz in den Kernen der Darmepithelien, welche er völlig zerstört. Der Arten der Gattung Eimeria (= Coccidium autt.) gegenüber unterscheidet sich dieser Parasit des Maulwurfs auch dadurch, dass bereits während der ungeschlechtlichen Fortpflanzung ein Geschlechtsdimorphismus besteht.

2. Unter-Ordnung.

Haemosporidia. Danilewsky em. Schaudinn.

Die Hämosporidien stehen den Coccidien in mancher Hinsicht nahe. Auch bei ihnen erfolgt die Fortpflanzung in Form eines Generationswechsels zwischen geschlechtlicher und ungeschlechtlicher Erscheinungsform, und zwar erfolgt im ersteren Falle die Befruchtung gleichfalls durch Kopulation eines geschlechtlich differenzierten Elternpaares, sie ist also auch anisogam. Das vegetative Stadium ungeschlechtlicher Vermehrung, die Schizogonie, verläuft, wie bei den Coccidien dauernd intrazellulär.

Dagegen bestehen nach folgenden Richtungen hin wesentliche Unterschiede gegenüber den Coccidien:

Während die Coccidien eine formbeständige Gestalt besitzen, ist diejenige der Hämosporidien amöboid. Die Sporozoiten der Hämosporidien liegen frei in der mütterlichen Zyste, während diejenigen der Coccidien innerhalb der Zyste zu Sporen vereinigt sind. Die Ausbildung einer Zystenhülle unterbleibt bei den Hämosporidien während ihres ganzen Entwickelungsganges. Während die Kopula, das Produkt der Vereinigung beider verschiedenen Geschlechtszellen, bei den Coccidien als Oozyste unbeweglich ist, ist die Kopula bei den Hämosporidien als sog. Ookinet beweglich, und erst aus dieser beweglichen Vorstufe geht später die Oozyste hervor. Während endlich die Sporogonie bei den Coccidien in der freien Natur verläuft, wickelt sie sich bei den Hämosporidien innerhalb der Leibeshöhle bestimmter Insekten ab.

Früher unterschied man die im Blute parasitierenden Sporozoen als Azystosporidien und Hämosporidien.

Da nämlich von den Blutkörperparasiten der warmblütigen Wirbeltiere zuerst nur die Erscheinungsformen der Schizogonie bekannt waren, bezeichnete man diese und ähnliche Erscheinungsformen bei Kaltblütern als Azystosporidien.

Als Hämosporidien bezeichnete man andererseits Blutkörperparasiten der kaltblütigen Wirbeltiere, von welchen nur sporogonieähnliche Erscheinungsformen bekannt waren.

Die Azystosporidien entsprechen nun denjenigen Blutkörperparasiten, welche wir zurzeit als echte Malariaparasiten zu bezeichnen pflegen. Von einem grösseren Teil derselben sind sowohl Schizogonie wie Sporogonie bekannt, während auch jetzt noch von den früher als besondere Gruppe aufgefassten Hämosporidien der Kaltblüter zum Teil nur die sporogonieähnlichen Stadien bekannt sind.

Die Bezeichnung „Malariaparasiten“ kann mit Recht, und nicht allein der Kürze halber, für die Angehörigen dieser Gruppe in Anspruch genommen werden, so dass wir auch von einer Menschen- und Tiermalaria zu sprechen berechtigt sind.

Die Malariaparasiten lassen sich auf Grund neuerer Forschungen in zwei Gruppen sondern:

1. Malariaparasiten, welche Pigment bilden (mit Ausnahme der Piroplasmen), „echte Malariaparasiten“. Sie haben amöboiden Bau und unterliegen einem Wirtswechsel, welcher zum Teil schon erwiesen, zum Teil sehr wahrscheinlich ist. Sie parasitieren bei warmblütigen Wirbeltieren.
2. Malariaparasiten, welche kein Pigment bilden. Sie haben einen gregarinenartigen Bau. Ein Wirtswechsel ist bei ihnen nicht bekannt und möglicherweise nicht vorhanden. Sie parasitieren bei kaltblütigen Wirbeltieren.

Geschichte der Tiermalariaforschung.

Von analoger Bedeutung, wie die Entdeckung Laverans[1]) für die Menschenmalaria, war diejenige, welche Smith (162) im Verein mit Kilborne (200) im Jahre 1888 betr. die Tiermalaria machte. Schon Babes (174) hatte im gleichen Jahre in Rumänien bei der Hämoglobinurie der Rinder im Blute der erkrankten Tiere einen eigenartigen Parasiten gefunden, dessen Beziehungen zu der genannten Krankheit er jedoch nicht zu würdigen vermochte. Die genannten amerikanischen Forscher erhoben denselben Befund bei dem an den sogenannten southern cattle plague (Texasfieber) erkrankten, den Südstaaten entstammenden Schlachtvieh und stellten in voller Würdigung der ätiologischen Beziehungen des von ihnen entdeckten Blutparasiten zum Texasfieber ebenso umfangreiche wie erfolgreiche Untersuchungen hierüber an, deren Ergebnis sie 1893 veröffentlichten. Die Untersuchungen der beiden Autoren waren so erschöpfend, dass späteren Forschungen über diesen Gegenstand seit-

[1]) Laveran, Acad. Sciences. 1881.

dem nur die Aufgabe vorbehalten blieb, die fundamentalen Untersuchungen beider Forscher zu ergänzen. Doch ist auch bis jetzt von dem Erreger der Tiermalaria, der Gattung Piroplasma, nur die Schizogonie bekannt, und alle Versuche, auch die Sporogonie im Körper der schon von Smith und Kilborne als Zwischenwirt erkannten Zecke nachzweisen, sind bisher erfolglos gewesen.

Von besserem Erfolge gekrönt waren die Untersuchungen, welche über die Malariaparasiten der Vögel angestellt wurden.

1897 wies Mac Callum (165) nach, dass die Halbmonde und Sphären des Halteridium, welche man ursprünglich als Involutionsformen aufzufassen geneigt war, die Geschlechtsindividuen der Art Makrogameten (♁) und Mikrogametozyten (♂) sind. Letztere treten als Geisselformen, Polymitus-Formen in Erscheinung. Die Polymitusform vermittelt nach Mannaberg die Anpassung der Malariaparasiten an saprophytische Verhältnisse. In demselben Jahre erforschte Ronald Ross[1]) den Entwickelungsgang des Proteosoma im Körper der Stechmücke.

Malariaartige Krankheiten unter unseren Haustieren, Rind, Schaf, Pferd und Hund, wurden seit der Veröffentlichung durch Smith und Kilborne (200) in den verschiedensten tropischen und subtropischen Gegenden beobachtet. Als Erreger der unter dem Bilde der Iktero-Hämaturie mit konsekutiver Anämie verlaufenden Krankheit wurden in allen Fällen die Gattung Pyrosoma bigeminum (Smith und Kilborne), syn. Apiosoma (Wandollek), syn. Piroplasma bigeminum (Patton) nachgewiesen. Wenn auch die Piroplasmen bei den einzelnen Haustierarten morphologische Übereinstimmungen zeigen, äussern sie doch in ihrer pathogenen Wirkung auf die einzelnen Haustierarten ein streng obligates Verhalten. Die Piroplasmosis des Rindes ist weder auf Schaf, Pferd, Hund, noch umgekehrt übertragbar.

Bezüglich der Piroplasmosis des Rindes scheint es erwiesen, dass die in den verschiedensten Weltgegenden beobachteten Malaria-Affektionen der Rinder verschiedenen Varietäten der Gattung Piroplasma ihre Entstehung verdanken. Kossel (189) z. B. behauptet, dass die Piroplasmen in Afrika nicht mit den in Finnland gefundenen übereinstimmen, da die Inkubationsdauer in Finnland 14 Tage, in Afrika aber 10 Tage betrage. Die Krankheitsdauer beträgt nach Koch (188) in Afrika 8—14 Tage; in Finnland aber sterben die Rinder schon nach 3—4 Tagen.

Folgende Autoren haben über das Vorkommen von Rindermalaria berichtet: Starkovici (1893) versuchte eine besondere Art „Babesia bovis“ innerhalb der Gattung Piroplasma aufzustellen. Krogius und

---

[1]) Ross, R., Lancet 1898. Vol. II.

O. von Hellens (191) beobachteten Hämoglobinurie in Finnland; in demselben Jahre Weisser und Maassen (206) in Hamburg bei einem aus Amerika zugeführten Rinderbestande. Loi und Sanfelice 1895 in Sardinien. Celli und Santori (178) (1897) beobachteten Rindermalaria in der römischen Kampagne. Koch (188) (1898) in Ostafrika, Tidswell (204) (1899) in Australien, Nicolle und Adil-Bey (196) in der Türkei, Jackschath in Deutschland. Lignières (1900) beschrieb die „Tristeza“ in Argentinien („mal de brou“) in Frankreich, Rickmann in Deutsch-Südwestafrika, Kragerüd (1901) unter dem Namen „rödsyge“ in Norwegen. Endlich stellte Koch (211) 1903 fest, dass das sog. Rhodesian coast fever oder das ostafrikanische Küstenfieber der Rinder eine Krankheit sui generis ist, deren Erreger (das „bazillenförmige Piroplasma“ oder Piroplasma parvum, Koch) schon morphologische Unterschiede von dem Piroplasma aufweisen.

Auch die von Dschunkowsky und Luhs (207) in Transkaukasien als „tropische Piroplasmosis“ beschriebene Form der Rindermalaria muss vorläufig als besondere Form aufgefasst werden.

Trotz der zahlreichen darauf gerichteten Untersuchungen war es bisher nicht gelungen, die Sporogonie des Piroplasma, die mit Sicherheit im Körper der als Zwischenwirte in Betracht kommenden Zeckenarten verlaufen muss, zu beobachten. Auch hier hat Koch (32) durch seine Forschungen anlässlich seiner letzten Expedition nach Ostafrika aufklärend gewirkt. Im Mageninhalt von ausgewachsenen und vollgesogenen Zecken (Rhipicephalus) fand er Entwickelungsstadien der Piroplasmen mit eigenartigen strahlenartigen Ausläufern.

In den tropischen und subtropischen Ländern übernimmt die Rolle des Zwischenwirtes Rhipicephalus annulatus (Say-Neumann), in den nördlicher gelegenen Ländern Ixodes reduvius. Hinsichtlich der Übertragung der Keime durch den Zwischenwirt ist ein zwischen den Malariaparasiten der Menschen und der Vögel einerseits und den Piroplasmen andererseits bemerkenswerter Unterschied festzustellen. Während die Sporozoiten der Malariaparasiten nicht durch die Eier der Mücken auf ihre Nachkommenschaft übergehen, werden die Keime der Rindermalaria erst durch die aus den Eiern infizierter Zecken hervorgehenden Larven übertragen (germinative Infektion).

Die Forschungen auf dem Gebiete der Rindermalaria hatten jedoch insofern ein bemerkenswertes praktisches Resultat, als durch sie ein erfolgreiches Schutzimpfungsverfahren gewonnen wurde. Die zum Teil empirischen Schutzimpfungsversuche in Amerika von Dalrymple, Dodson und Morgan (180) und von Tidswell (204) in Australien, welche mit Blut von Rekonvaleszenten ausgeführt wurden, haben durch

die Nachprüfungen von Koch (211) und von Schütz (190) eine wissenschaftlich begründete Basis erhalten.

Die Piroplasmenaffektion des Schafes ist bereits 1892 von Babes (216) in Rumänien (Carceag), 1895 von Bonome (217) in der Ebene von Padua, 1899 von Laveran und Nicolle (219) in der Umgebung von Konstantinopel beobachtet und 1902 von Hutcheon (183) bei Schafen in der Kapkolonie beschrieben worden.

Die malariaartigen Blutparasiten der Pferde wurden seinerzeit von den Autoren Südafrikas (Theiler [163], Hutcheon [183], Rickmann [229]) in einen ätiologischen Zusammenhang gebracht mit der afrikanischen Pferdesterbe. Eingehendere Untersuchungen erwiesen jedoch das Irrtümliche dieser Annahme. Laveran (227) hat darauf 1901 die Formen des endogenen Entwickelungskreises dieses Blutparasiten der Pferde genauer studiert. Theiler (202) hat in jüngster Zeit auch bei Maultieren und Eseln Piroplasmosis nachgewiesen.

Der Malariaparasit des Hundes wurde zuerst 1895 von Piana und Galli-Valerio (233) beobachtet. Hutcheon beschrieb 1899 das malignant malarial fever (jaundice) of the dog in der Kapkolonie. 1905 haben Nuttall und Graham Smith[1]) gründliche morphologische und biologische Studien über den Erreger der caninen Piroplasmosis angestellt.

1. Die Malariaparasiten der Vögel.

a) Gattung Proteosoma Labbé

syn. Haemamoeba relicta. — Cytosporon danilewskyi.

b) Gattung Halteridium Labbé

syn. Haemoproteus. — Laverania danilewskyi. Polymitus avium.

2. Der Malariaparasit der Haustiere.

Gattung Piroplasma (Patton).

Hierzu gehören folgende Arten;

Piroplasma bovis,
„ bovis — var. parvum Koch,
„ ovis,
„ canis,
„ equi.

Anmerkung. Schaudinn (171) hat in einer vorläufigen Mitteilung das Ergebnis seiner Forschungen über das Halteridium beim Steinkauz (Athene noctua) veröffentlicht, aus denen die höchst bedeutsame Tatsache hervorgehen würde, dass die bekannten Formen des Halteridium die endogenen Entwickelungsstadien eines Trypanosoma sind, welches in der gem. Stechmücke, Culex pipiens, seinen ektogenen Entwickelungskreis vollendet. Diesen Folgerungen Schaudinns ist besonders seitens Novy und Mac Neal (168) entgegengetreten worden. Andererseits ist es nicht gelungen (v. Pro-

[1]) Nuttal and Graham Smith, Canine Piroplasmosis. Journ. of Hyg. 1904 u. 1905.

wacek), durch Überimpfung der hauptsächlichsten pathogenen Trypanosomenarten endoglobuläre parasitische Formen zu erzeugen.

Die Malaria der Vögel.

Die Malaria der Vögel wird durch die Gattungen Proteosoma und Halteridium hervorgerufen. Der Verbreitungsbezirk der Parasiten entspricht anscheinend demjenigen der Malariaparasiten der Menschen. Als Träger der Infektion kommen gewisse Culexarten in Betracht, und zwar für Proteosoma nach Koch (188) Culex nemorosus und nach Grassi und Schaudinn (171) Culex pipiens. Die Keime der Proteosomen bedürfen zu ihrer ektogenen Entwickelung eines Temperatur-Minimums von 15—23° C, das Optimum ihrer Entwickelung erfolgt dagegen bei 24—30° C. Die Infektion durch Halteridium scheint den Vögeln weniger zu schaden, wie diejenige durch Proteosoma. Letzteres zerstört das Hämoglobin der roten Blutkörperchen und disloziert ihren Kern, welche Wirkung dem Halteridium nicht zukommt. Mac Callum (165) hat festgestellt, dass die pathologischen Veränderungen der Gewebe bei den mit Hämosporidien infizierten Vögeln häufig eine überraschend grosse Ausdehnung haben im Vergleich zu dem oft scheinbar guten Allgemeinbefinden der Tiere. Malariaparasiten wurden im Blute verschiedener Vogelarten nachgewiesen, z. B. Sperlingen, Lerchen, Tauben, Raben, Raubvögeln usw.

Proteosoma Grassii Labbé.

Der Entwickelungsgang des Proteosoma ist vollständig bekannt. Die Schizogonie der Parasiten verläuft in vier bis fünf Tagen, die Sporogonie in neun Tagen. Der Parasit ist im Blute der infizierten Vögel schon im frischen Präparat als helles Gebilde mit feinem Pigmentkorn deutlich erkennbar. Amöboide Beweglichkeit fehlt der endogenen Erscheinungsform. Die Merulation erfolgt durch Zerfall des protoplasmatischen Körpers in 6—8 Keime, welche in Gänseblümchen- oder Fächerform angeordnet sind.

Der Mikrogametozyt ist nach Ruge[1]) rund, blass, von der Grösse eines Erythrozyten, mit starkem Pigmentgehalt, das gelbbraun und beweglich über den ganzen Parasitenleib verteilt ist. Der Makrogamet ist anderthalbmal so gross wie ein rotes Blutkörperchen und länglich oval. Er besitzt feinkörniges Pigment, ein fein granuliertes und dunkleres Plasma. Halbmondformen sind bei Proteosomen nicht beobachtet. Meist findet man die verschiedensten Entwickelungsstufen der Proteosomen im Blute gleichzeitig vor, wie häufig auch eine mehrfache Infektion eines Blutkörperchens beobachtet wird.

---

[1]) Ruge, Handbuch von Kolle und Wassermann. 1903. 1. Band.

Die Inkubation beträgt nach Ruge bei dieser Malariaform 4—6 Tage. Bei Kanarienvögeln findet man häufig 60—90% der roten Blutkörperchen infiziert, während bei Sperlingen die Infektion numerisch nur schwach ist. Bei ersteren verläuft dementsprechend die Infektion akut und hinterlässt nach Koch Immunität, während sie bei den letzteren chronisch verläuft und ca. vier Wochen und länger währt.

Die Sporogonie des Proteosoma verläuft in der Stechmücke Culex pipiens (nemorosus nach Koch). Die Sporozoiten finden sich zehn Tage nach dem Blutsaugen in den Speicheldrüsen der Mücken vor. Die von Ross gefundenen schwarzbraunen Keime, black spores, sind nach Ruge wahrscheinlich Involutionsformen der sonst mit normalen Sichelkeimen gefüllten Zysten.

Halteridium Danilewskyi (Grassi und Feletti).

(syn. Haemoproteus Celli und Sanfelice.)

Nach Ruge ist die endogene Entwickelung dieses Parasiten im Vogelblute nur bis zur Entwickelung der Hantelform beobachtet worden. Namentlich seien noch nie Teilungen beobachtet worden. Die Schizogonie beansprucht eine Zeitdauer von 7—8 Tagen. Die hantelförmigen Halteridien sind entweder hyalin (♂) oder fein granuliert (♀).

Die Sporogonie des Halteridium ist nur bis zur Bildung des Ookineten bekannt. Die Weiterentwickelung in einer Stechmücke ist wahrscheinlich, diese selbst aber nicht bekannt.

Haemamoeba Ziemanni Laveran.

Danilewsky in Charkoff fand zuerst im Jahre 1884—1886 im Blute von Vögeln Parasiten innerhalb der Leukozyten. Saccharoff (170) (Tiflis) bestätigte 1893 diesen Befund. Des weiteren beschrieb Ziemann[1]) 1898 das sog. „Leucocytozoon Danilewskyi“.

Parasit ist gefunden worden bei Eulen, Raben, Krähen, Elstern. Er ist nach Saccharoff (170) ein Karyophag, indem der Parasit von dem Leukozytenkern wie von einem geschlossenen Ringe umgeben wird.

Laveran (126) hat das Leukozytozoon als echte Hämamöbe (Plasmodium) erkannt und Haemamoeba Ziemanni bezeichnet.

Nach Schaudinn (172) lebt das Leukozytozoon ausser in den weissen Blutkörperchen in den jungen, noch hämoglobinfreien Erythroblasten. Die Hauptentwickelung findet in den hämatopoetischen Organen statt. Die ektogene Entwickelung erfolgt nach Schaudinn wie die der Halteridien-Trypanosomen im Darme von Culex pipiens. Schaudinn fasst den Parasiten als Spirochäte auf und schlägt daher für dasselbe die Bezeichnung „Spirochaete Ziemanni Laveran“ vor.

---

[1]) Ziemann, Deutsche med. Wochenschr. 1898.

Die Malaria der Haustiere.

Piroplasma bovis (Piroplasma bigeminum).

In Deutschland bezeichnete man das Leiden früher als Stallrot, Weiderot, enzootisches Bluthanen, Waldkrankheit etc., in Amerika als tick fever, Texas fever oder southern cattle plague, in Südafrika als red water, rooi water oder blood ziekte, in Norwegen als rödsyge, in Argentinien als tristeza, in Frankreich als mal de brou.

Morphologie und Biologie des Piroplasma bigeminum.

Das Piroplasma ist mehr oder weniger birnenförmig (weidenblattähnlich) gestaltet und tritt als endogener Parasit der roten Blutkörperchen meist in Doppelformen auf, welche dann axialparallel oder spitzwinkelig zueinander gelagert und durch ein zartes protoplasmatisches Verbindungsstück ihrer spitzen Pole miteinander vereinigt sind. Ausgewachsen erreicht es eine Grösse von 2—4 μ Länge und 1,5—2 μ Breite. In dem homogenen Protoplasma ist dann in dem abgerundeten Ende jedes birnenförmigen Parasiten ein glänzendes, rundes Körperchen (Chromatinkorn) von 0,5—1 μ Grösse bemerkbar. Letzteres fehlt den jugendlichen Parasiten. Zuweilen sind, besonders nach Ablauf eines Fieberanfalles, amöboide Bewegungen an den Parasiten nachweisbar. Absterbende Formen nehmen eine runde Form an. Eine Schizogonie des Piroplasma bovis ist nach Kossel (189) bisher nicht einwandfrei beobachtet worden, während Nuttall[1]) eine solche für das Piropl. canis, Laveran (227) für das Piropl. equi und Lignières (193) für das Piropl. bovis nachgewiesen haben. Die ungeschlechtliche Vermehrung erfolgt durch Zwei- und Vierteilung. Die Tatsache, dass künstliche Übertragung von infiziertem Blut (mit Ausnahme der Hundemalaria) immer eine leichtere Erkrankung hervorruft, lässt vermuten, dass die virulentere natürliche Infektion durch junge Zecken auf geschlechtlicher Fortpflanzung der Piroplasmen im Zeckenleibe beruht (Theiler [202]). Doflein (3) spricht die grossen Birnenformen als Geschlechtsformen, Gametozyten, an; auch Nuttall glaubt für das Piropl. canis ein Gametenstadium nachgewiesen zu haben.

Die Infektion der roten Blutkörperchen im zirkulierenden Blute ist numerisch sehr schwankend; man findet oft 1—50 % der Erythrozyten infiziert. Eine Relation zwischen der Zahl der Parasiten und der jeweiligen fieberhaften Erhöhung der Körpertemperatur besteht anscheinend nicht.

Häufiger findet man die Parasiten in den Kapillaren der lebenswichtigsten Organe, wie Gehirn, Leber; besonders zahlreich sind sie in der Milz und Niere, in letzterer auch in freiem Zustande.

[1]) Nuttall, Vergl. S. 495. Fussnote.

Keimhaltiges Blut lässt sich im Eisschrank ca. 60 Tage lang virulent erhalten. Lignières (193) behauptet, das Piroplasma bei Blutwärme kulturell gezüchtet zu haben.

Im Muskelfleische gehen die Piroplasmen schon nach neun Tagen zugrunde.

Als Träger der Infektion kommen zwei Arten von Zecken in Betracht. In den nördlichen europäischen Ländern übernimmt diese Rolle Ixodes reduvius, während in den südlichen Gegenden hierfür Rhipicephalus annulatus (Neumann [159]) syn. Ixodes bovis Riley — Boophilus bovis Curtice in Betracht kommt. Andere Arten, Amblyomma unipunctata (Pach.), Dermacentor americanus (Linné) und ihre kleinere Art, Ixodes ricinus (Linné), sind seltener nachzuweisen und kommen als Zwischenwirte nicht in Betracht.

Nur Larven, Nymphen und Weibchen saugen Blut. Rhipicephalus vollendet seine ganze Entwickelung auf einem Rinde, während Ixodes-Larven auf dem Rinde nicht zu geschlechtsreifen Tieren heranreifen. Die Eier der Zecken sind sehr widerstandsfähig und können selbst unter rauhem Klima sich in der Winterkälte mehrere Monate lang lebensfähig erhalten. Die jungen, den Eiern entschlüpfenden Zecken beherbergen bereits Piroplasmen. Sie vermögen mehr als sieben Monate frei in der Natur zu leben. Nur die allein blutsaugenden Larven, Nymphen und weiblichen Zecken kommen für die Übertragung der Infektion in Betracht. Jede reife Zecke legt 2000—4000 Eier. Die ganze Entwickelung einer Zeckengeneration dauert bei Ixodes nach Schuetz und Miessner (190) zwanzig Wochen (durchschnittlich fünf Monate), während sie bei Rhipicephalus nur fünfzig Tage beansprucht. Jedoch ist die Dauer der Entwickelung sehr abhängig von der vorherrschenden Witterungsart. Die Überwinterung ist wahrscheinlich allen Entwickelungsstadien der Zeckengeneration ermöglicht. Dadurch erklärt sich auch das Entstehen der Hämoglobinurie im Winter bei Stallhaltung und Verwendung von Waldstreu.

Nachdem die Piroplasmen beherbergende Larve ein empfängliches Tier durch ihren Stich infiziert hat, treten bei demselben zehn Tage darauf die ersten Krankheitserscheinungen auf. Zu dieser Zeit sind die jungen Zecken erst 1,5 mm lang und 0,8 mm breit und werden daher, falls sie nicht in grosser Zahl vorhanden sind, nur schwer erkannt und meist übersehen.

Die Rindermalaria ist hiernach ihrem Wesen nach ursächlich eine Weideschädlichkeit, da ihr Auftreten geknüpft ist an die Entwickelung der Zeckenbrut begünstigende klimatische Bedingungen. Werden nun Rinder auf eine mit infizierter Zeckenbrut besetzte Weide aufgetrieben, so erkranken sie schon nach ca. zehn Tagen. Wird andererseits ein mit

infizierter Zeckenbrut behaftetes Rind auf eine vorher nicht verseuchte Weide aufgetrieben, so erkranken die empfänglichen Tiere dieser Weide nach ca. sechs Wochen, entsprechend der Entwickelungsdauer der Zeckenbrut und derjenigen der übertragenen Malariakeime.

Empfänglich für die spezifische Infektion ist allein das Rind. Junge Tiere haben bemerkenswerterweise eine nur geringe Empfänglichkeit. Feuchter, sumpfiger Boden und eine heisse Jahreszeit begünstigen das Auftreten des Leidens. Blut oder Organsaft malariakranker Tiere erweist sich bei jeder Art künstlicher Übertragung auf empfängliche Tiere als infektiös und ruft bei diesen die typische fieberhafte Erkrankung nach 3—7 Tagen hervor.

Klinische Erscheinungen.

Nach einem zehntägigen Inkubationsstadium setzt eine stetig steigende, fieberhafte Erhöhung der Körpertemperatur bis auf 41, selbst 42° C ein, welche sich bis zum ca. fünften Tage, dem Eintreten der Krisis, auf der einmal erreichten Höhe konstant erhält. Die Tiere zeigen Unlust und Inappetenz, daneben in den ersten Tagen Durchfall und später Verstopfung. Hämoglobinurie tritt erst bei intensiver Zerstörung der roten Blutkörperchen ein; in leichteren Fällen genügt die Tätigkeit der Leber, um Oxyhämoglobin in Bilirubin umzuwandeln. Sehr bald tritt Ikterus ein, welcher nach der Krisis ausgesprochener Anämie weicht. Der ausgeschiedene Harn hat vermehrten Eiweissgehalt und ein hohes spezifisches Gewicht. Selbst in leichteren Fällen ist spektroskopisch veränderter Blutfarbstoff, Methämoglobin, im Harne nachweisbar. In schweren Fällen nimmt der Harn eine dunkelrote Färbung an. Hierbei sinkt die Zahl der roten Blutkörperchen, welche in 1 ccm Blut bei gesunden Rindern 7—8 Millionen beträgt, um den dritten bis vierten Teil. Das Blut wird wässerig und gerinnt nicht, während das Serum hämoglobinhaltig ist. Gleichzeitig mit der am 5.—8. Tage eintretenden Krisis hört die Ausscheidung des Blutfarbstoffes auf. Bei tödlichem Ausgange fällt die Temperatur subnormal auf 35—36° C. Die Zahl der Leukozyten ist vermehrt, und gegen Ablauf der Krankheit treten zahlreiche grosse, kernlose, rote Blutzellen, Makrozyten und Blutkörperchen mit basophiler Granulation, als Zeichen pathologischer Blutbildung im Knochenmarke auf.

Der erste Anfall verleiht den Tieren nur einen gewissen erhöhten Resistenzgrad, der in Abhängigkeit steht von der Schwere des Anfalles. In der Regel verleiht nur ein schwerer Anfall annähernd absolute Immunität. Milde Formen vermögen nur die Empfänglichkeit der Tiere herabzusetzen, bis diese erst nach wiederholten Rezidiven fast ganz zu erlöschen vermag. Die einmal erworbene Resistenz wird wieder aufge-

hoben, wenn der Malariakeime in latenter Form beherbergende Organismus des Rindes durch das Zutreten anderweitiger Schädlichkeiten, z. B. durch Krankheiten, wie Rinderpest, oder durch übermässige Anstrengungen, wie sie mit dem Transporte von Tieren verknüpft sind, geschwächt wird.

Anatomische Veränderungen.

Auf der Höhe der Krankheit zeigen sämtliche Organe Ikterus, während sie nach der Krisis Anämie aufweisen. Leber, Nieren, Herz und die Körpermuskulatur zeigen parenchymatöse Trübung. Die Milz ist auf der Höhe der Krankheit durch Hyperämie und Hyperplasie vergrössert und ihre Pulpa zerfliesslich. Mit Ablauf der Krisis geht die Schwellung der Milz überraschend schnell wieder zurück. Die Leber ist vergrössert, die Acini im Zentrum gelb und in der Peripherie rot. Die Galle ist dickflüssig und in vermehrter Menge vorhanden. Die Gallenwege sind mehr oder weniger strotzend mit Galle gefüllt, so dass die Gallenkapillaren im mikroskopischen Schnitt stark gefüllt erscheinen. In der Schleimhaut der Gallenwege bestehen Hyperämie, Blutungen und katarrhalische Veränderungen. Desgleichen besteht Katarrh der Schleimhaut des Darmes und derjenigen des vierten Magens. Letztere ist zudem mehr oder weniger stark hyperämisch und stellenweise ekchymosiert.

Die Lymphapparate in der Darmschleimhaut, vorzugsweise die solitären Follikel, zeigen Schwellung und Rötung. Die Rindensubstanz der Nieren ist verbreitert und schwarzrot. Die Nierendrüsen sind in charakteristischer Weise schwarzrot gefärbt. Sämtliche Körperdrüsen zeigen Schwellung und stärkere Durchfeuchtung. Das Knochenmark ist gerötet bis rot, besonders wo es der Substantia corticalis der Röhrenknochen anliegt. Neben der Hyperämie besteht Hyperplasie des Knochenmarkes. Bei der Untersuchung des Blutes (cf. diese) lassen sich alle charakteristischen anämischen Veränderungen nachweisen. Man findet daher Polychromasie als Zeichen der Regeneration des pathologisch veränderten Blutes, daneben Mikrozyten, Megalozyten, Normoblasten, Megaloblasten, (basophil) getüpfelte Erythrozyten, Auffasserung und Zersprengung des Kernes in den kernhaltigen Erythrozyten, Kernaustritt und freie Kerne.

Die Mortalität wechselt und schwankt zwischen 20—60%. Kälber sind widerstandfähiger. Bei heisser Jahreszeit ist die Prognose ungünstiger. Der Tod tritt meist drei bis fünf Tage nach dem Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen ein. Oft sterben die Tiere später noch an Anämie.

Die Prophylaxe der infektiösen Hämoglobinurie ist erfolgreich durchzuführen durch Fernhalten der Rinder von verseuchten Weiden.

Sehr wirksam haben sich Bäder zur Vernichtung der Zecken auf der Haut des Rindes erwiesen. Mit Vorliebe wird hierzu ein Paraffinölbad benutzt, weil das Öl die Zecken durch Verstopfung ihrer Tracheen tötet. Ein derartiges Bad muss, wenn erfolgreich, nach einer Woche wiederholt werden, da sich während dieser Zeit die Zeckenlarven zu weiter entwickelungsfähigen Nymphen herangebildet haben.

Die empfänglichen Tiere hat man auf verschiedene Arten zu immunisieren versucht.

So hat man junge Tiere, welche resistenter sind, möglichst früh der natürlichen Infektion ausgesetzt.

Bessere Erfolge erzielte man, wenn man den Tieren steigende Mengen parasitierender Zecken ansetzte.

Dalrymple, Dodson und Morgan geben an, befriedigende Erfolge durch Übertragung des Blutes vollgesogener Zeckenweibchen erzielt zu haben. Dieses Verfahren hätte noch den Vorteil, die Transportfähigkeit des Blutes zu erleichtern.

Überimpfung des Blutes von Rekonvaleszenten (recovered blood) ist in Ausstralien nach Pound und Tidswell (204) und in Nordamerika mit einem gewissen Erfolge und in grossem Massstabe durchgeführt worden.

Das Immunisierungsverfahren nach Schuetz (199), sowie nach Edington (183) beruhen auf ähnlichem Prinzip.

Lignières (194, 195) hatte, gemäss seiner Anschauung von der wechselnden Virulenz der einzelnen Piroplasma-Arten, durch Mischung von Blutarten verschiedener Provenienz einen polyvalenten Impfstoff herzustellen sich bemüht. Neuerdings glaubt er, diesen Zweck besser zu erreichen durch wiederholte Impfung mit einem Material von steigender Virulenz („progressive Vakzination“).

Die Serumtherapie hat bisher keinen Erfolg gezeitigt, da das Serum refraktärer Tiere keine immunisierenden Eigenschaften besitzt, und selbst nach Injektion grosser Mengen Virus das Serum derselben weder präventive noch kurative Wirkung entfaltet.

Das afrikanische Küstenfieber.

Das Wesen dieser unter den Rindern der Südostküste Afrikas verheerend herrschenden Seuche ist vornehmlich von Koch (211) erforscht worden.

Wie von Koch festgestellt, war der östliche Küstenstrich Ostafrikas schon seit Generationen ein latenter Seuchenherd, in welchem der Aufzucht autochthoner Rinder deswegen nichts im Wege lag, weil ihnen

der Schutz ererbter Immunität zur Seite stand. Unter importierten, nicht immunen Rindern musste daher die Seuche zum Ausbruch kommen. Dieses Ereignis trat ein, als im Jahre 1900 tausend Rinder aus Neusüdwales in Beira gelandet wurden. Durch den Transport der Rinder, welche den Keim der Krankheit an Ort und Stelle durch Vermittelung der Zecken aufgenommen hatten, verbreitete sich die Seuche verheerend von der Küste in das Hinterland.

Das Küstenfieber unterscheidet sich von dem gewöhnlichen afrikanischen Redwater durch folgende Merkmale: Hämoglobinurie tritt nur selten ein, und die anämischen Erscheinungen sind nicht so ausgesprochen. Es rührt dieses daher, dass die roten Blutkörperchen, obwohl numerisch reicher infiziert, wie bei dem gewöhnlichen Rotwasser, nicht in demselben Masse quantitativ der Zerstörung anheimfallen. Während bei dem gewöhnlichen Rotwasser die Zahl der roten Blutzellen, welche in der Norm 6—7 Millionen im Kubikmillimeter Blut beträgt, auf 2 bis 3 Millionen sinkt, erfolgt bei dem Küstenfieber nur eine Abnahme auf 4 Millionen.

Auch die Form der endoglobulären Parasiten, der Erreger des Küstenfiebers, ist verschieden von derjenigen der Erreger des gewöhnlichen Redwaters. Ihre Form ist stäbchen- oder eiförmig (Piroplasma parvum oder bacilliforme), zuweilen weidenblattförmig und nur ausnahmsweise und nach längerer Dauer der Krankheit birnförmig. Niemals zeigen sich birnförmige Zwillingsparasiten.

Des weiteren kann die typische Erkrankung des Küstenfiebers durch einmalige Einspritzung parasitenhaltigen Blutes nicht erzeugt werden, und nach wiederholten Einspritzungen entsteht nur leichte Infektion, nach der die Tiere immun werden. Im Gegensatz hierzu kann das Texasfieber durch virulentes Blut leicht übertragen werden.

Hiernach ist das Küstenfieber als eine Krankheit sui generis und als durchaus different vom Texasfieber aufzufassen, was besonders noch dadurch seine Bestätigung findet, dass die gegen Küstenfieber erworbene Immunität nicht gegen Texasfieber schützt, und umgekehrt.

Das Inkubationsstadium des Küstenfiebers währt ca. 14 Tage, und ebensolange der fieberhafte Verlauf der Krankheit selbst. Die Mortalität ist höher wie die des gewöhnlichen Rotwassers (90%).

Hinsichtlich der pathologischen Veränderungen fallen gewisse lokale Schädigungen in Form von Infarkten in Niere, Lunge und Leber auf. Daneben bestehen Schwellung und Hämorrhagien der Lymphdrüsen, besonders der Krural-, Tracheal-, Mesenterial-, Portal-, Bronchial-, Mediastinaldrüsen und lokale Ödeme der Lungen. In den derartig veränderten Organteilen finden sich sehr zahlreiche Parasiten, und zwar zahlreiche Vermehrungsformen.

Die Übertragung der Keime erfolgt in übereinstimmender Weise mit derjenigen des gewöhnlichen Rotwassers durch Rhipicephalus decoloratus Koch (bluetick — blauw bosch luis).

Durch seine Untersuchungen zum Zwecke der Auffindung eines geeigneten Impfverfahrens gelangte Koch zu folgenden Beobachtungen:

Einmalige subkutane Überimpfung virulenten Blutes ist unwirksam; es entsteht danach sogar nur in seltenen Fällen eine unbedeutende Temperatursteigerung. Nach einer wiederholten Impfung tritt jedoch 10—12 Tage später (Inkubation) ein leichter Anfall von afrikanischem Küstenfieber ein, charakterisiert durch das Auftreten der bekannten kleinen Parasiten und eine zweitägige Temperatursteigerung. Schon ein Anfall verleiht Immunität, welche erblich ist. Immune Tiere sind nicht frei von Parasiten. Aufeinanderfolgende Injektionen von Blut kranker Tiere in Mengen von 200—2000 ccm und in jeweiligen Pausen von 10—20 Tagen erzeugen einen hohen Grad von Immunität.

Die tropische oder transkaukasische Piroplasmosis.

Die als „tropische Piroplasmose" bezeichnete malariaartige Rinderseuche wurde in Russland (Transkaukasien) von Dschunkowsky und Luhs (182) beschrieben. Sie tritt in einer akuten und chronischen Form auf. Die erstere ist gekennzeichnet durch Fieber, Muskelzuckungen und schwere Eingenommenheit des Kopfes. Der Harn ist dabei klar, und es besteht gewöhnlich blutiger Durchfall.

Die chronische oder kachektische Form ist gekennzeichnet durch allgemeinen Ikterus, welchem später Abmagerung folgt.

Die bei dieser spezifischen Form der Piroplasmose gefundenen endoglobulären Parasiten sind ähnlich denjenigen bei dem Küstenfieber. Sie sind stäbchenförmig, später rund oder oval; am breiten Ende des Ovals ist der Kern gelagert.

Piroplasma ovis.

Die Piroplasma-Affektion des Schafes ist bereits 1892 von Babes (216) in Rumänien unter dem Namen Carceag beschrieben worden. Seitdem vielerorts beschrieben, hat sich die Iktero-Hämaturie der Schafe besonders in Südafrika durch seuchenhaftes Auftreten bemerkbar gemacht und ist durch den dortigen Landestierarzt Hutcheon (218) eingehend beschrieben worden (malarial catarrhal fever of cheep).

Das Piroplasma ovis ist spezifisch infektiös nur für das Schaf. Es ist verhältnismässig klein und erreicht nur eine Grösse von ca. 1,5 μ. Das Leiden selbst verläuft bei dem Schafe in ähnlicher Weise, wie die

Piroplasmosis bei dem Rinde. Nach Motas sind Lämmer im Alter von drei bis vier Monaten am empfänglichsten.

Träger der Infektion ist Amblyomma hebraeum Koch, in Rumänien nach Raillet und Neumann: Rhipicephalus bursa.

Piroplasma equi (Laveran).

Der malariaartige Blutparasit der Pferde wurde seinerzeit von den Fachmännern Südafrikas, Edington (225) in Grahamstown, Hutcheon, Theiler in Pretoria, Rickmann (229) in Windhoek, in einen ätiologischen Zusammenhang zu der afrikanischen Pferdesterbe gebracht. Nachdem eingehendere Untersuchungen jedoch das Irrtümliche dieser Ansicht erwiesen hatten, hat Laveran (227) die Formen des endogenen Entwickelungskreises dieses Blutparasiten der Pferde genauer studiert.

Die Teilung in vier Keimlinge ist das kennzeichnende Merkmal dieser Art. Es erreicht nur eine Grösse von ca. 1,5—2,5 μ.

Piroplasma equi ist auch in Italien 1899 von Guglielmi nachgewiesen worden. Es ist nicht gelungen, die Krankheit durch Blutüberimpfung zu übertragen; in dieser Hinsicht besteht eine Analogie zu dem Ostafrikanischen Küstenfieber der Rinder.

Das sogenannte biliary fever of horses war im letzten Kriege der Engländer in Südafrika die Hauptursache der Mortalität der Pferde; sie befiel vornehmlich die importierten Pferde (Khakiziekte). Ein überstandener Anfall verleiht Immunität.

Die Übertragung vermittelt Rhipicephalus decoloratus.

Theiler beobachtete eine bösartige (akute) und gutartige (chronische) Form. Am häufigsten tritt das Leiden im Sommer auf, und zwar nicht in Form einer Epidemie, sondern es erkrankt meist ein Pferd nach dem anderen. Die Morbidität ist nicht auffallend gross. Die Anämie ist nicht stark ausgeprägt, jedoch sind die einzelnen Blutkörperchen sehr blass (Färbeindex). Es kommt zur ausgesprochenen Leukozytosis, sogar zu Leukämie. Hämoglobinurie tritt nie ein, wohl aber ausgesprochene Ikterurie. Der Fieberanstieg erfolgt etappenförmig. Die Bindehäute weisen eine hämorrhagische Verfärbung auf, die Puls- und Atmungsfrequenz nimmt zu und die Herztätigkeit wird pochend. Die erkrankten Tiere zeigen ein dummkollerartiges Benehmen. Die Fresslust sistiert und es tritt rapide Abmagerung ein. Der Kot ist diarrhöisch, gelb, intensiv riechend. Daneben besteht Polyurie, wobei der Harn stark gelb gefärbt ist. Dem Tode geht oft ein ein- bis zweitägiges Koma voraus. Heilung ist nicht selten.

Der von Theiler bei der Piroplasmosis des Maultieres und des Esels gefundene endoglobuläre Blutparasit ist identisch mit dem Piroplasma equi. Die klinischen Erscheinungen sind ähnlich wie bei dem

Pferde, nur fehlt meist Ikterus. In chronischen Fällen besteht nur Anämie und es findet sich häufig Lebercirrhose.

Piroplasma canis.

Die Morphologie des Malariaparasiten des Hundes wurde zuerst von Piana und Galli-Valerio (233) 1895 und 1896 beschrieben. Der Parasit hat die typische birnförmige oder runde Grundform des Piroplasma. Auch amöboide Formen wurden von den genannten Autoren bereits daneben beschrieben. Der Parasit erzeugt kein Melanin. Hutcheon[1]) beschrieb 1899 das malignant malarial fever of the dog in der Kapkolonie, erzeugte die Krankheit durch Blutüberimpfung, worauf Carrington Purvis das Piroplasma canis im Blute kranker Hunde entdeckte. Neumann (Toulouse) bestimmte die von Lounsbury übersandten, bei malignant jaundice in the dog gefundenen Zecken als Haemaphysalis leachi Audonin. Raillet fand in Alfort bei Piroplasmosis des Hundes in Frankreich als Träger der Infektion nur Dermacentor reticulatus. In Italien wurde als Zwischenwirt des Piroplasma canis Ixodes reduvius nachgewiesen. Hämaphysalis ist etwas grösser wie die Rinderzecke. Lounsbury (235) wies nach, dass diese Zecke bei jeder Metamorphose ihren Wirt verlässt und nach Vollziehung derselben einen neuen Wirt aufsuchen muss. Merkwürdig ist nun besonders, dass die Hundepiroplasmosis nur durch das letzte Glied der Metamorphose, nämlich die geschlechtsreife erwachsene Zecke, verimpft werden kann. Larven und Nymphen sind dazu nicht imstande.

Die Hämosporidien der Kaltblüter.

Die endoglobulären Blutparasiten der Kaltblüter bilden kein Pigment und ihre Vermehrung erfolgt, soweit bekannt, ohne einen Zwischenwirt. Sie besitzen eine länglich gestreckte, gregarinenartige Gestalt. Ihre bisher bekannten Entwickelungsformen entsprechen denjenigen der Sporogonie der echten Malariaparasiten. Eine Ausnahme macht hiervon die unter dem Namen Dactylosoma splendens beschriebene Blutparasitenart der Frösche, deren Entwickelungsformen denjenigen der Schizogonie der echten Malariaparasiten entspricht, so dass die Annahme naheliegt, dass diese Art möglicherweise nur eine Entwickelungsphase einer anderen, bei Fröschen beobachteten Blutparasitenart, des Drepanidium, darstellt.

Trotzdem die Parasiten schon seit langem bekannt sind [Lancaster beschrieb sie 1871 bei Fröschen, Gaule nannte sie Cytozoen), ist die Art ihrer Vermehrung und Verbreitung unbekannt. Die künstliche Infektion durch Blutübertragung ist gelungen. Da einzelne lebende

[1]) Hutcheon, Agricultural Journal of the Cape of Good Hope.

Drepanidien im Froschdarme gefunden sind, ist die Verbreitung durch die Nahrung nicht ausgeschlossen. Auf welchem Wege und in welcher Form sie den Wirtsorganismus verlassen, um die Infektion weiterzutragen, ist unbekannt. Die Keime besitzen jedenfalls keine schützende Sporenhülle, um ausserhalb des Wirtes leben zu können. Selbst die Zystenhülle ist wenig widerstandsfähig.

Hierher gehörige Arten:

1. Gattung: Drepanidium (syn. Lancesterella — Cytozoon Gaule).

Drepanidium princeps bei Fröschen in Europa.

Drepanidium monilis, vorzugsweise bei Fröschen in Italien beobachtet.

Hierher wird auch das bei gewissen Vögeln, Eule, Buntspecht und Mandelkrähe, beobachtete Drepanidium avium gerechnet.

Das bei Fröschen beobachtete Dactylosoma splendens Labbé ist möglicherweise nur die schizogone Entwickelungsform des Drepanidium. Vielleicht gehören beide Formen zu dem Entwickelungskreis eines Parasiten, dessen Sporogonie und Schizogonie sich in einem Wirte vollzieht?

In der Tat hat neuerdings Durham (154) in einer kleinen Krötenart Blutparasiten sowohl von der Drepanidiumform, wie gleichzeitig von der Dactylosomaform nachgewiesen, und zwar stellt anscheinend die erstere das Gametenstadium und die letztere die sich ungeschlechtlich in der Kröte vermehrende Generation dar. Eine Vermehrung der Drepanidiumform wurde im zirkulierenden Blute nicht beobachtet, wohl aber eine solche der Dactylosomaform. Auch bei den Hämosporidien der Frösche liegt wahrscheinlich ein Wirtswechsel vor, welcher durch Ixodes-Arten vermittelt wird, womit fast alle Kröten behaftet sind. Innerhalb der Zecken wurden Zysten, freie Parasiten und Kopulationszustände beobachtet.

Neuerdings hat Billet (20) das von Sergent (81) bei Fröschen (Soc. biologie. séance 23. janvier 1904, p. 123) beschriebene Trypanosoma inopinatum, eine vom Trypanosoma rotatorium verschiedene Art, näher untersucht. Neben den typischen Formen der Trypanosomen fand er Formen des Drepanidium Labbé (Lancesterella Hintze) und längliche Formen ohne Geisseln mit zentralem Chromatinkorn, morphologisch ähnlich den Sporozoiten der Sporozoen. Diese enzystieren sich innerhalb der Erythrozyten, nachdem sie sich zusammengebogen haben. Einige teilen sich longitudinal. Die meisten enzystierten Formen vermehren sich durch Schizogonie unter Teilung in 2—12 Segmente in Fächerform, wie es schon bei dem Dactylosoma Labbé beobachtet ist. Die frei

werdenden Keime sind zuerst birn-, dann wurmförmig. Nach Billet (20) wären daher die Trypanosomen-, Drepanidium- und Dactylosomaform drei alternierende Erscheinungsformen im Werdegang eines einzigen Parasiten. Die Entwickelung des Dactylosoma erfolgt nur innerhalb der roten Blutzellen. Es ist ca. 3 μ gross, von länglicher Form und hyalinem Aussehen. Die Vermehrung erfolgt durch Zerfall des Körpers in 8—12 amöboide Keime, welche in Rosettenform zueinander gelagert sind. Die roten Blutkörperchen unterliegen bei dem Parasitismus des Dactylosoma keiner Schädigung.

Überhaupt ist die pathogene Wirkung bei Drepanidium nicht besonders hervortretend.

2. Gattung: Karyolysus.

Karyolysus lacertarum, im Eidechsenblut beobachtet. Pathogene Wirkung vorhanden. Die Form des Karyolysus ist gedrungener wie die des Drepanidium. Seine Grösse entspricht ungefähr derjenigen der roten Blutkörperchen.

3. Gattung: Danilewskya. Labbé.

Danil. lacacei (syn. Haemocytozoon clavatum) in Eidechsen,
„ stepanowi (syn. Haemogregarina stepanowi) in Schildkröten,
„ crucei in Fröschen.

Danilewskya ist ca. doppelt so gross wie ein rotes Blutkörperchen und entfaltet auf die Wirtszelle nur eine mechanische Einwirkung.

2. Unterklasse. Neosporidia.

Während bei den Coccidien und Gregarinen, den Hauptvertretern der ersten Unterklasse der Sporozoen, der Telosporidia, die Bildung der Keime das Ende des vegetativen Daseins bedeutet, erfolgt die Keimbildung bei den Neosporidia während der ganzen Dauer ihrer vegetativen Lebensphase, ohne dass dadurch ihre Fähigkeit der individuellen vegetativen Entwickelung irgendwelche Einschränkung erführe. Die Sporenbildung erfolgt schon in einem frühen Entwickelungsstadium des Einzelwesens, und zwar erfolgt sie unter Bildung eigenartiger Vorstufen der Sporoblasten, der sog. Pansporoblasten. Jede gebildete Spore enthält nur einen Keim.

1. Ordnung. Cnidosporidia. Doflein.

Diese Ordnung umfasst die beiden Unterordnungen der Myxosporidia und Mikrosporidia. Die Angehörigen dieser Ordnung sind da-

durch ausgezeichnet, dass ihre klappenförmigen Sporen, welche in der Zahl von zwei bis vielen in einem Sporoblasten entstehen, ausser dem Keimling eine oder mehrere sog. Polkapseln enthalten. Die Fortpflanzung erfolgt in einer der Sporogonie und Schizogonie der Coccidien entsprechenden Weise, welche jedoch hier von Doflein (3) als multiplikative und propagative Fortpflanzung bezeichnet worden ist. Ein Generationswechsel, wie bei den Coccidien, liegt jedoch nicht vor, da eine Kopulation von Elterntieren nicht nachgewiesen ist.

Sie treten entweder als Parasiten von Leibes- oder Organhöhlen (Gallen-Harnblase), oder als Gewebsschmarotzer (Histozoaires und Cytozoaires) auf. Als Gewebsschmarotzer parasitieren sie intrazellulär oder interzellulär in Form der sog. diffusen Infiltration, wobei das infizierte Gewebe keine grob sichtbaren Veränderungen aufweist. Mit Vorliebe treten sie im Muskelgewebe auf, die Muskelfaser erliegt dabei der hyalinen Degeneration, die Fibrillenbildung wird undeutlich und die Querstreifung geht verloren. Durch den chronischen Reiz der gewebsschmarotzenden Arten entstehen häufig reaktiv bindegewebige Neubildungen von Nuss- bis Faustgrösse.

Die per os aufgenommenen Keime dringen durch die Darmwand der Wirtstiere und gelangen durch den Blutkreislauf in kapillarreiche Gewebsgebiete (Kiemen etc.), wo sie die ihrer Entwickelung zusagenden zelligen Elemente vorfinden. Die Sporen der Cnidosporidien enthalten ausser dem schon erwähnten Amöboidkeim und einer oder mehreren Polkapseln einen spiralig aufgewickelten Polfaden. Im Darmsafte des zusagenden Wirtstieres wird dieser hervorgeschnellt und durch ihn die Befestigung der Spore an der Darmwand vermittelt.

Einteilung.

Cnidosporidia.

1. Unterordnung: Myxosporidia.
   Im Pansporoblasten entstehen immer 2 Sporen mit 1 bis 4 Polkapseln.
2. Unterordnung: Microsporidia.
   Im Pansporoblasten entstehen 4 bis 8 oder viele Sporen mit nur 1 Polkapsel.

1. Unterordnung. Myxosporidia.

Die Myxosporidien parasitieren ausschliesslich bei Fischen (Plagiostomen und Teleostiern), einigen wenigstens teilweise im Wasser lebenden Reptilien und Amphibien und gewissen Würmern und Arthropoden.

Die gewebsschmarotzenden Arten bewohnen alle Gewebe ihrer Wirte; nur in Knochen, Knorpel und im Hoden sind sie noch nicht gefunden worden. Die höher organisierten Arten kommen in der Gallenblase, der Harnblase und in den Nierenkanälchen vor. Bemerkenswert ist, dass kein einziges Myxosporid als spezifischer Parasit des Darmlumens bekannt ist.

Doflein (3) unterscheidet zwei Gattungen:

1. Disporea. Doflein.

Ein Individuum enthält nur einen Pansporoblasten, demzufolge nur zwei Sporen, und geht nach der Sporenreife zugrunde.

Bei diesen disporen Arten bedeutet also die Fortpflanzung, wie bei den Coccidien, Malariaparasiten und Gregarinen, anscheinend den Abschluss des vegetativen Lebens.

2. Polysporea. Doflein.

Das Individuum enthält zahlreiche Pansporoblasten, welche allmählich während des Wachstums entstehen und heranreifen.

Von letzteren sind einige Arten der Familie Myxobolidae pathogen. Ihre schädigende Wirkung auf ihre Wirtstiere beruht auf der Bildung von lebensgefährlichen Tumoren, oder auf Funktionsstörung lebenswichtiger Organe, oder darauf, dass sie nachfolgende bakterielle Infektionen der durch sie geschädigten Gewebe ermöglichen.

Myxobolus pfeifferi. Der Erreger der Barbenseuche.

Der Parasit wurde in mehreren Gewässern des westlichen Mitteleuropas, besonders in der Mosel und ihren Zuflüssen beobachtet. Doflein (3) hat nun nachgewiesen, dass die gesamten Barben sämtlicher Stromgebiete Deutschlands durch Myxobolus infiziert sind, und zwar finden sich immer nur Leber und Niere infiziert, ohne dass die betreffenden Fische, wie es in der Mosel der Fall ist, andernorts Krankheitserscheinungen zeigen. Er nahm daher an, dass der Erreger der Mosel-Epidemie eine besondere Varietät sei.

Als harmloser Parasit kommt diese Art in der Niere im Zustande der diffusen Infiltration vor. Bei der gefährlichen Form kommt er in fast allen Organen, besonders aber in der Muskulatur vor, worin er bis hühnereigrosse Geschwulstbildungen erzeugt. Durch Zerfall dieser Geschwulstmassen infolge bakterieller Einwirkung entstehen kraterförmige Geschwüre. Die kranken Fische sind schon an dem glanzlosen Schuppenkleide erkennbar. Die Wachstumsperiode des Parasiten fällt in die Sommermonate; Ende Winter finden sich meist nur zahlreiche Sporen.

Der Infektionsmodus bei dieser Art, sowie die multiplikative Vermehrung des Parasiten sind noch nicht bekannt.

Myxobolus lintoni.

Erreger von Hauttumoren bei Cyprinodon variegatus in Nordamerika.

Myxobolus cyprini. Doflein.

Nach Doflein und Hofer (135) steht dieser Parasit in ätiologischer Beziehung zu der sogenannten Pockenkrankheit der Karpfen, indem er durch seinen Parasitismus in der Niere Funktionsstörungen in dieser bedingt, welche rückwirkend eine Erkrankung der allgemeinen Hautdecke zur Folge haben, die sich durch Entstehung von weisser, knorpelharter Verdickung kennzeichnet.

Die Aufnahme der mit der Nierenausscheidung entleerten Sporen erfolgt mit der Nahrung. Die jüngsten Parasitenformen finden sich in den Nierenepithelien; die ausgebreitete Infektion dokumentiert sich durch den Zustand der diffusen Infiltration. „Charakteristisch für die Erkrankung sind die sogenannten gelben Körper, makroskopisch sichtbare, intensiv gelbe Körper, welche nach Art der Fremdkörper von einer bindegewebigen Zyste umschlossen sind. Die Pockeneruptionen können nach Abheilung sich wiederholt erneuern. Durch diesen andauernden, entzündlichen Proliferationsprozess in der Haut wird das Wirtstier sehr geschwächt.“

Prophylaktisch empfiehlt sich das Trockenlegen der Zuchtteiche und darauf Kalken der Teichsole zur Vernichtung der auf dem Teichboden sedimentierten Sporen des Myxobolus. Auch schon durch Austrocknen verlieren nach Hofer[1]) die Keime die Infektionskraft.

Die Gattung Henneguya erzeugt Zysten unter dem Kiemenepithel von Perca fluviatilis und Esox lucius.

Hoferellus cyprini parasitiert frei in den Nierenkanälchen.

2. Unterordnung. Microsporidia. Balbiani.

Die Mikrosporidien stellen meist Zellparasiten von birnförmiger, ovaler oder bohnenförmiger Gestalt dar und sind ausser bei Arthropoden bei Fischen bekannt. Sie sind ausgezeichnet durch die Kleinheit ihrer Sporen, ähneln aber sonst den Myxosporidien in der Bildung der Polkapseln, welche aber erst nach Behandlung mit HNO_3 sichtbar werden. Auch die propagative Fortpflanzung durch Sporenbildung verläuft ähnlich. Während aber bei den Myxosporidien in einem Pansporoblasten stets zwei Sporen gebildet werden, ist diese Zahl bei den Mikrosporidien meist beträchtlich grösser. Die Art der multiplikativen Fortpflanzung innerhalb des infizierten Wirtes ist noch unbekannt.

[1]) Hofer, Br., Handbuch der Fischkrankheiten. Stuttgart 1906. Schweizerbarth.

Pathogene Vertreter finden sich bei der Gattung Thélohania und Nosema.

Thélohania octospora parasitiert interfibrillär in den Muskeln von Garneelen.

Thél. contejeani desgleichen bei Krebsen, wurde seinerzeit irrtümlicherweise für die Ursache der Krebspest gehalten.

Nosema anomalum parasitiert im subkutanen Bindegewebe, Schwimmblasenwand, Cornea und Ovar, bei dem grossen und kleinen Stichling, Gasterosteus aculeatus und pungitius. Der Parasit erzeugt unter diesen Fischarten Epidemien, und die Fische pflegen durch die grossen parasitischen Zysten sehr deformiert zu werden.

Nosema bombycis Naegeli syn. Glugea bombycis Thélohan. Erreger der Seidenraupenkrankheit, der Pébrine. Der Parasit wurde 1857 von Naegeli entdeckt. Die Infektion des Seidenraupe, Bombyx mori, erfolgt per os, und die Hauptinfektionsquelle bildet der auf den Maulbeerblättern ausgeschiedene keimhaltige Kot der Raupen. Der Erreger der Pébrine parasitiert in allen Organen der Seidenraupe. Die Raupen sterben vor der Verpuppung, oder wenn sie auch zur Verpuppung kommen, so spinnen sie keinen Kokon und sterben in der Verpuppung. Selbst die abgelegten Eier der kranken Seidenspinner sind bereits infiziert, ohne dass ihre Entwickelungsfähigkeit leidet.

Pasteur hat sich um die Prophylaxe der Pébrine hoch verdient gemacht, insofern als er die infizierten Eier zu erkennen lehrte.

2. Ordnung. Sarcosporidia. Miescher 1843.

Die Sarkosporidien stehen den muskelparasitierenden Mikrosporidien nahe, insofern ihr Wachstum noch andauert, auch wenn schon reife Sporen entwickelt sind, und dass im Zusammenhange mit diesem fortdauernden Wachstum auch noch immer weitere Sporen gebildet werden. Die Anzahl der anscheinend aus je einem Pansporoblasten hervorgehenden Sporen ist noch beträchtlicher wie bei den Mikrosporidien. (Lühe [6]).

Sie stellen in jugendlichem Zustande kleine, schlauchförmige Gebilde dar (früher Miescher sche oder Raineysche Schläuche genannt) und parasitieren interzellulär, und zwar fast ausschliesslich in Muskelzellen, seltener und nur in erwachsenem Zustande im Bindegewebe.

Die Infektion (per os?) der Wirbeltiere erfolgt schon in relativ jugendlichem Alter. Bisher sind Sarkosporidien ausschliesslich bei Wirbeltieren, und zwar vorwiegend bei Säugetieren gefunden worden. Bei Schafen und Schweinen finden sie sich in ca. 98% der Fälle; auch bei Pferden, Rindern, Mäusen, Ratten sind sie beobachtet worden und ein-

mal selbst bei einem Menschen. Pfeiffer (8) hat beobachtet, dass Sarkosporidieninvasionen in gewissen Herden enzootisch aufzutreten pflegen. Bei Mäusen scheint Sarkosporidiasis endemieartig aufzutreten.

Die Ausbreitung der Parasiten im Körper erfolgt passiv durch den Blutstrom. Prädilektionssitze für die Ansiedelung der Sarkosporidien bei Schweinen sind dieselben wie die der Trichinen. Die Muskelfaser erleidet durch den Parasitismus des Sarkosporids Verdickung, ohne dass dabei, wie bei der Invasion durch Trichinen, Verlust der Querstreifung eintritt. Wächst ein Sarkosporidienschlauch über das Grössenmass einer Muskelzelle hinaus, so infiziert er auch das interzelluläre Bindegewebe, worauf sich infolge Reizung der bindegewebigen Elemente um das Sarkosporid eine Art Zyste bildet. Solche Zysten finden sich mit Vorliebe bei Schafen im Ösophagus. Sie erreichen bei Sarcocystis tenella einen Durchmesser von 16 mm. Früher unterschied man die Miescheriden, als Parasiten der Muskelfasern, von den Balbianiden, der im Bindegewebe gelagerten Parasiten.

In der Regel schädigen sie die invadierten Muskelfasern nicht weiter. Nur bei gleichzeitiger, schwerer Allgemeinerkrankung des Wirtstieres unterliegt der Sarkosporidienschlauch nach vorhergehender Phagozytose der Verödung und Verkalkung. Fütterungsversuche sowie sonstige Infektionsversuche sind bisher resultatlos geblieben.

Pfeiffer (8) hat festgestellt, dass der wässerige oder Glyzerinextrakt des Inhaltes der Sarkosporidienschläuche aus der Speiseröhre des Schafes bei der subkutanen oder intratrachealen Verimpfung auf Kaninchen toxische Wirkung entfaltet. In kleinen Dosen erzeugt er bei diesen Tieren Fieber, in grösseren Kollapserscheinungen. Der Tod erfolgte nach vier bis sieben Stunden unter Eintritt von Diarrhöe.

Laveran und Mesnil (243) wiesen auf Grund gleichartiger Versuche folgendes nach:

1. Die Sarkosporidien des Schafes enthalten ein Toxin, das „Sarkozystin".
2. Sarkozystin ist sehr giftig für Kaninchen. $^1/_2$ mg frischer Substanz = $^1/_{10}$ mg fester Substanz tötet 1 kg Kaninchen.
3. Die Krankheit verläuft unter choleraartigen Erscheinungen und nimmt einem tödlichen Ausgang; bei schwachen Dosen entsteht eine zum Tode führende Kachexie.
4. Für andere Tiere, wie Kaninchen, besitzt das Sarkozystin gar keine oder nur geringe und vorübergehende Wirkung.
5. Sarkozystin ähnelt in seinen Eigenschaften gewissen Bakteriengiften und tierischen Giften.
6. Es liegt die Annahme nahe, dass wahrscheinlich auch andere Sporozoen Toxine produzieren.

Rievel und Behrens (248) stellten fest, dass das toxische Agens bei geimpften Kaninchen an die Gehirnsubstanz gebunden ist.

Grosse Sarkosporidienschläuche im Schlunde und Schlundkopfe der Schafe und Ziegen können unter Umständen mechanisch Erstickungstod herbeiführen. Für den menschlichen Genuss ist mit Sarkosporidien durchsetztes Fleisch unschädlich.

Der Sarkosporidienschlauch erreicht in der Regel eine Länge von 0,5 bis 4 mm und eine Breite von 0,4 mm. Er hat nach Doflein (3) eine doppelte Hülle. „Die innere ist dünn und hyalin, die äussere dick und von zahlreichen Porenkanälchen durchbohrt. Das Endoplasma enthält zahlreiche Kugeln von 4—7 μ Durchmesser. Dieselben entsprechen den Pansporoblasten der Cnidosporidien. Zwischen den Pansporoblasten sind Stränge des Protoplasmas gerüstartig erhalten, welche ein Kammersystem darstellen. Während nach einem gewissen mittleren Alter die Pansporoblasten der mittleren Region des Schlauches mehrkernig werden und sich damit zur Sporenbildung vorbereiten, entstehen an den Enden des Schlauches fortgesetzt neue Pansporoblasten. Das Sarkosporid wächst also während der Sporulation beständig weiter. Die Sporen sind bohnen- oder nieren- oder sichelförmig, 3—12 μ lang und 1—5 μ breit (früher Raineysche Körperchen genannt)."

M. Koch (242) hat mittelst der Romanowski-Färbung die Einkernigkeit der Sarkosporidiensporen nachgewiesen. Dies spricht gegen das Vorhandensein der Polkapseln und gegen die systematische Zugehörigkeit der Sarkosporidien zu den Myxosporidien. Auch hat derselbe Autor an den Sichelkeimen Eigenbewegung nachgewiesen. Die Infektion erfolgt nach Braun wahrscheinlich durch ein unbekanntes enzystiertes Stadium, das der Streu (Heu) anhaftet.

Gattung Sarcocystis. Lancaster.

Sarcocystis miescheriana (Kühn.)

Häufiger Parasit der Muskelfasern bei Schweinen. Die Schläuche werden 500 μ bis 4 mm lang und 3 mm breit. Bei starker Infektion wird das Fleisch missfarbig, hell, wässerig und ist von grauweissen, strichartigen Schläuchen durchsetzt, welche später verkalken.

Sarkocystis bertrami. Doflein.

Parasit erreicht eine Länge von 9—12 mm. Er findet sich besonders in der Schlundmuskulatur des Pferdes, dann in den unteren Halsmuskeln und im Zwerchfellmuskel. Er erzeugt weitgehende Degenerationen der befallenen Muskelgruppen bis zum stellenweisen Schwund derselben. Die Krankheit hat den Charakter der chronischen interstitiellen Myositis.

Gerlach erklärt sie für die Ursache der von Günther (252) beschriebenen Eisballenkrankheit der jungen Pferde. Die Muskeln der Hinterschenkel der Pferde sind hierbei angeschwollen; bei ruhiger Haltung des Tieres fühlen sie sich weich an, bei Bewegungen sind sie hart. Die Krankheit ist meist unheilbar und entwertet die Tiere.

Sarcocystis tenella. Raillet.

Parasit ist häufig bei Schafen und Ziegen. Er erreicht eine Grösse von 40 μ bis 2 cm (früher Balbiana gigantea). Er findet sich sowohl in der Schlundmuskulatur, als auch in deren intermuskulärem Bindegewebe. Mit Vorliebe werden auch die Purkinjeschen Fasern des Herzmuskels invadiert.

II. Unterstamm. Ciliophora. Doflein.

Im Vergleich zu den Plasmodroma zeigen bei den Ciliophora die Bewegungsorganellen und der Kernapparat eine hohe Differenzierung. Die Bewegungsorganellen werden durch Cilien dargestellt. Der Kernapparat setzt sich zusammen aus dem Grosskern (Makronucleus) und dem Kleinkern (Mikronucleus). Letzterer, der Geschlechtskern, vermittelt die Fortpflanzungsvorgänge, der erstere die übrigen vegetativen Funktionen der Infusorien.

Die Befruchtung erfolgt entweder durch Konjugation vermittelst anisogamer Verschmelzung zweier Zellleiber oder durch gegenseitigen Austausch von Kernsubstanzen der Zellleiber ohne gleichzeitige Verschmelzung derselben. Die Vermehrung erfolgt nur durch einfache Teilung oder durch Knospung.

Einteilung.

1. Klasse. Ciliata.

Die Ciliaten bewahren zeitlebens ein verschiedenartig differenziertes Wimperkleid.

Sie spielen ihren Wirtstieren gegenüber meist nur die Rolle harmloser Ekto- und Endokommensalen. So finden sie sich im Magen der Wiederkäuer und im Dickdarm der Equiden. Die Infektion erfolgt wahrscheinlich durch das Futter. Bei Milchfütterung treten sie nicht auf und fehlen daher bei jungen Tieren. Bei Fischen können sie durch massenhaftes Auftreten ihre Wirtstiere schädigen, indem sie die Kiemen derselben vollständig bedecken.

Unter der 1. Ordnung, der Holotricha, sind einige pathogene Arten bekannt.

Ichthiophthirius multifiliis. Fouquet.

Das Infusor hat eine kuglige Gestalt von 0,5—0,8 mm Grösse. Die Keimlinge haben eine Grösse von 45 μ. Die Parasiten heften sich der Haut von Süsswasserfischen an und erzeugen durch ihren Reiz eine entzündliche Proliferation der umgebenden Wirtszellen, welche später zerfallen. Um den Parasit bildet sich zuerst eine wallartige Erhebung, dann ein kleines, weisslichgraues, scharf umrandetes Knötchen von 0,5—1 mm Grösse. Die Infektion kann schliesslich sich auf sämtliche Körperteile der Fische erstrecken. Der erwachsene Parasit zersprengt das Knötchen, wodurch die Haut siebartig durchlöchert wird, fällt zu Boden, worauf er sich zur neuen Teilung anschickt. Da hierdurch Bakterien, Pilze und Saprolegnien die Haut der befallenen Fische nachträglich infizieren, gehen die Fische, besonders die junge Brut, massenhaft ein. Die Prophylaxe und Bekämpfung der Krankheit richtet sich auf die Vernichtung der Vermehrungszysten auf dem Grunde der Gewässer. Die Teiche sind daher abzulassen, der Boden derselben mit 1 % Ätzkalk zu übergiessen und später ist für vermehrte Strömung des Wassers Sorge zu tragen.

Balantidium (Paramaecium) viride. Willach.

Willach (253) beschrieb 1893 eine durch Infusorien verursachte Taubenepizootie. Die erkrankten Tiere zeigten Hepatisation der Lunge und Darmentzündung. In der Muskulatur fanden sich hirsekerngrosse, gelbliche Knötchen und in der Leber zahlreiche feine gelbliche Punkte. In den erkrankten Teilen fanden sich ovale Gebilde von der Form und dem Aussehen der roten Blutkörperchen der Vögel, jedoch etwas grösser wie diese und grün gefärbtem Protoplasma mit Kern und Kernkörperchen. Der Körper war mit kurzen Wimpern bedeckt und die Mundöffnung stellte eine polare dreieckige Einbuchtung dar.

Paulicki beobachtete Balantidium viride (Isotricha Neumann) in der Lunge eines Affen.

Perroncito beobachtete 1873 zwei verschiedene Arten von Infusorien in miliaren Knötchen der Schaflunge.

Brusafero berichtet über den Befund von Infusorien in einem nussgrossen Eiterherde in der Lunge eines Rindes.

Balantidium coli. Malmsten 1875.

Parasit ist eiförmig, 60—100 μ lang, 50—70 μ breit und findet sich im Dickdarm des Menschen, wie im Mastdarm des Schweines. Für letztere ist er in seiner Wirkung indifferent, für Menschen ist er wahrscheinlich pathogen.

6. Die Hämolysine und die cytotoxischen Sera.

Ein Rückblick auf neuere Ergebnisse der Immunitätsforschung.

Von

Hans Sachs, Frankfurt a. M.

Inhalt.

Literatur.

Die folgende Literaturübersicht enthält nur die seit Erscheinen meines ersten Berichtes in diesen Ergebnissen (21) publizierten Arbeiten, soweit sie in der folgenden Abhandlung zitiert sind. Die Arbeiten Ehrlichs und seiner Schüler über Immunitätsfragen sind gesammelt erschienen:

1. Ehrlich, P., Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin 1904; darin finden sich zwei neu eingefügte Aufsätze:

1a. Morgenroth, J., Methodik der Hämolysinuntersuchung.

1b. Neisser, M., Die Methodik des bakteriziden Reagenzglasversuches.

Die „gesammelten Arbeiten“ sind auch von Ch. Bolduan ins Englische übersetzt worden und als „Collected studies on immunity“, New York 1906 erschienen.

In folgendem sei zunächst eine Übersicht über die seit dem Jahre 1902 erschienenen zusammenfassenden und lehrbuchartigen Darstellungen über die cytotoxischen Sera und verwandte Gebiete gegeben (zum Teil mit ausgiebigen Verzeichnissen der einschlägigen Literatur):

2. Aschoff, L., Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Jena 1905.
3. Bruck, C., Wesen, Bedeutung und experimentelle Stützen der Ehrlichschen Seitenkettentheorie. Moderne ärztliche Bibliothek. Heft 25. Berlin 1906.
4. Deutsch (Detre), L., und C. Feistmantel, Die Impfstoffe und Sera. Leipzig 1903.
5. Dieudonné, A., Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. IV. umgearbeitete Auflage. Leipzig 1905.
6. v. Dungern, E., Die Antikörper. Jena 1903.
7. Ehrlich, P., und J. Morgenroth, Wirkung und Entstehung der aktiven Stoffe im Serum nach der Seitenkettentheorie. Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. IV. 1. Jena 1904.
8. Friedberger, E., Die bakteriziden Sera. Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. IV. 1. Jena 1904.
9. Jacoby, M., Immunität und Disposition und ihre experimentellen Grundlagen. Wiesbaden 1906.
10. Kraus, R., Über spezifische Niederschläge (Präzipitine). Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. IV. 1. Jena 1904.
11. Levaditi, C., La nutrition dans ses rapports avec l'immunité. Paris 1904.
12. Derselbe, Antitoxische Prozesse. Jena 1905.
13. Metschnikoff, E., Die Lehre von den Phagozyten und deren experimentelle Grundlagen. Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. IV. 1. Jena 1904.
14. Michaelis, L., Die Bindungsgesetze von Toxin und Antitoxin. Berlin 1905.
15. Müller, P. Th., Vorlesungen über Infektion und Immunität. Jena 1904.
16. Oppenheimer, C., Toxine und Antitoxine. Jena 1904.
17. Otto, R., Die staatliche Prüfung der Heilsera. Arbeiten aus dem kgl. Institut f. experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. Heft II. Jena 1906.
18. Paltauf, R., Die Agglutination. Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. IV. 1. Jena 1904.
19. Přibam, E., Über Bakterienhämotoxine (Lysine) und Antihämotoxine. Ebenda, Ergänzungsband. 1906.
20. Römer, P., Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie und ihre Bedeutung für die medizinischen Wissenschaften. Wien 1904.
21. Sachs, H., Die Hämolysine und ihre Bedeutung für die Immunitätslehre. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse der pathologischen Anatomie. VII. Jahrg. 1902; auch separat erschienen, Wiesbaden 1902.
22. Derselbe, Die Cytotoxine des Blutserums. Biochemisches Zentralbl. Bd. 1. 1903.
23. Derselbe, Tierische Toxine als hämolytische Gifte. Ebenda. Bd. V. 1906.
24. Vaughan, V. C., and F. G. Novy, Cellular toxins or the chemical factors in the causation of disease. Philadelphia and New York 1902.
25. Wassermann, A., Antitoxische Sera. Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. IV. 1. Jena 1904.

---

26. Abbot, A. C., und Bergey, Der Einfluss der Alkoholvergiftung auf die bei der Hämolyse beteiligten Faktoren. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 32. 1904.

27. Abderhalden, E., und E. R. Le Count, Die Beziehungen zwischen Cholesterin, Lezithin und Kobragift, Tetanustoxin, Saponin und Solanin. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. Bd. II. Heft 2. 1905.
28. Arrhenius, S., Die Anwendung der physikalischen Chemie auf die Serumtherapie. Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt. 1904. Bd. 20.
29. Derselbe, Die Anwendung der physikalischen Chemie auf die serumtherapeutischen Fragen. Boltzmann-Festschrift 1904.
30. Derselbe, Die Serumtherapie vom physikalisch-chemischen Standpunkte. Zeitschrift f. Elektrochemie. 10. Jahrg. 1904.
31. Derselbe, La chimie physique dans ses rapports avec la sérothérapie. Bulletin de l'Inst. Pasteur. T. II. 1904.
32. Arrhenius, S, und Th. Madsen, Anwendung der physikalischen Chemie auf das Studium der Toxine und Antitoxine. Zeitschr. f. physik. Chemie. 1903. Bd. 44.
33. Ascoli, G., Über hämolytisches Blutplasma. Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 41.
34. Ascher, Die Leukozyten als Komplementbildner bei der Cholerainfektion. Zentralbl. f. Bakteriol. 1902. Bd. 32.
35. Bail, O., Untersuchungen über natürliche und künstliche Milzbrandimmunität (zum Teil mit Petterson). Zentralbl. f. Bakteriol. 1903. Bd. 33 u. 34.
36. Derselbe, Versuche über die bakterizide Fähigkeit des Serums. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 45.
37. Derselbe, Untersuchungen über Typhus- und Cholera-Immunität. Archiv f. Hyg. 1905. Bd. 52.
38. Bang, J., und J. Forssmann, Untersuchungen über die Hämolysinbildung. Vorläufige Mitteilung. Zentralbl. f. Bakteriol. 1905. Bd. 40.
39. Dieselben, Untersuchungen über die Hämolysinbildung. Hofmeisters Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol. VIII. 1906. 5.—7. Heft.
40. Bashford, E. F., Journal of Pathology. 1902.
41. Bassenge, R., und M. Mayer, Zur Schutzimpfung gegen Typhus. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 18.
42. v. Baumgarten, P., Weitere Untersuchungen über Hämolyse im heterogenen Serum. Berliner klin. Wochenschr. 1902. Nr. 43.
43. Derselbe, Ergebnisse der osmologischen Forschung über Hämolyse. Zikels osmologische Pathol. u. Therapie. 1904.
44. Derselbe, Mikroskopische Präparate zur osmologischen Forschung über Hämolyse. Ebenda.
45. Bechhold, H., Die Ausflockung von Suspensionen bezw. Kolloiden und die Bakterienagglutination. Zeitschr. f. physik. Chemie. 1904. Bd. 48.
46. Derselbe, Ungelöste Fragen über den Anteil der Kolloidchemie an der Immunitätsforschung. Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 25.
47. v. Behring, E., Zur antitoxischen Tetanustherapie. Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 35.
48. Bellei, G., Hämolyse durch Blutplasma und Blutserum. Münchn. med. Wochenschrift 1904. Nr. 2.
49. Bentivenga e Carini, Lo Sperimentale. 1900. Bd. 54.
50. v. Bergmann, G., und W. Keuthe, Die Hemmung der Hämolyse durch inaktivierte menschliche Sera. Zeitschr. f. experiment. Pathol. u. Ther. 1906. Bd. 3.
51. Bertarelli, E., Über aktive und passive Immunisation der Neugeborenen und Säuglinge auf dem Wege der Verdauungsorgane. Zentralbl. f. Bakteriol. 1905. Bd. 39.
52. Besredka, Les Hémolysines bactériennes. Bulletin de l'Institut Pasteur. T. I. 1903.
53. Bierry et Pettit, Sur le pouvoir cytotoxique de certains sérums consécutif à l'injection de nucléo-protéides. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1904. Bd. 56.

54. Biltz, W., Über die gegenseitige Beeinflussung kolloidal gelöster Stoffe. Berichte der deutsch. chem. Gesellsch. 1904. Jahrg. 37. S. 1095.
55. Derselbe, Ein Versuch zur Deutung der Agglutinationsvorgänge. Nachrichten der k. Gesellsch. der Wissensch. in Göttingen. 1904. Heft 1.
56. Biltz, W., H. Much und C. Siebert, Experimentelle Beiträge zu einer Adsorptionstheorie der Toxinneutralisierung und verwandter Vorgänge. v. Behrings Beiträge zur experimentellen Therapie. 1905. Heft 10.
57. Bordet, J., Mode d'action et origine des substances actives des sérums préventifs et des sérums antitoxiques. Compt. rend. du XIII. Congrès international d'hygiène et de démographie. Bruxelles 1903.
58. Derselbe, Les propriétés des antisensibilisatrices et les théorics chimiques de l'immunité. Annales de l'Inst. Pasteur. 1904. T. 18.
59. Derselbe, Bemerkungen über die Antikomplemente. Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 1.
60. Bordet, J., et F. P. Gay, Sur les relations des sensibilisatrices avec l'alexine. Annales de l'Institut Pasteur. 1906. T. 20. Nr. 6.
61. Bredig, G., Diskussion zu dem Vortrage von Arrhenius (30). Zeitschr. f. Elektrochemie. 10. Jahrg. 1904.
62. Brezina, E., Zur Frage der Bildungsstätte der Antikörper. Wiener klin. Wochenschrift 1905. Nr. 35.
63. Brieger, L., Über die Darstellung einer spezifisch wirkenden Substanz aus Typhusbakterien. Deutsche med. Wochenschr. 1902.
64. Brieger, L., und M. Mayer, Weitere Versuche zur Darstellung spezifischer Substanzen aus Bakterien. Ebenda 1903. Nr. 18.
65. Dieselben, Zur Gewinnung spezifischer Substanzen aus Typhusbazillen. Ebenda 1904. Nr. 27.
66. Briot, Études sur le venin de la vive (Trachinus Draco). Journal de physiol. 1903.
67. Browning, C. H., Agglutination und Komplementschwund. Wiener klin. Wochenschrift 1906. Nr. 15.
68. Browning, C. H., und H. Sachs, Über Antiambozeptoren. Berliner klin. Wochenschrift 1906. Nr. 20 u. 21.
69. Bruck, C., Experimentelle Beiträge zur Theorie der Immunität. Zeitschr. f. Hyg. 1904. Bd. 46.
70. Derselbe, Beiträge zur Kenntnis der Antitoxinwirkung. Ebenda 1904. Bd. 48.
71. Derselbe, Zur biologischen Diagnose von Infektionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 24.
72. Derselbe, Über spezifische Immunkörper gegen Gonokokken. Ebenda 1906. Nr. 34.
73. Buxton, B. H., The bacteriolytic power of normal rabbit serum. The Journ. of medical research. 1905. Vol. XIII. Nr. 3.
74. Derselbe, Bacteriolytic power of immune serum and the theory of complement diversion. Ebenda 1905. Vol. XIII. Nr. 5.
75. Buxton, B. H., and J. C. Torrey, Stable and detachable agglutinogen of typhoid bacilli. Ebenda 1906. Vol. XIV. Nr. 3.
76. Buxton, B. H., and V. C. Vanghan, On agglutination. Ebenda 1904. Vol. XII.
77. Calmette, A., Sur l'action hémolytique du venin de cobra. Compt. rend. de l'Acad. des Scienc. 1902. Bd. 134. Nr. 24.
78. Derselbe, Les sérums antivenineux polyvalents. Mesure de leur activité. Ebenda 1904. Bd. 138.
79. Camus, J., und P. Pagniez, Untersuchungen über die hämolysierende und agglutinierende Eigenschaft des menschlichen Serums. Arch. internat. de Pharmacod. et de thérapie. 1903. Bd. 10.

80. Cler, E., et W. Defalle, Recherches sur la pluralité des alexines. Giorn. d. R. Accad. di Medic. di Torino. 1904. Bd. 67.
81. Cler, E., e C. Quadrone, Modificazioni specifiche del siero sanguigno in seguito ad iniezioni di urina. Riv. di Igiene e San. Pubbl. Jahrg. 16. 1905.
82. Cole, R. J., Experimenteller Beitrag zur Typhusimmunität. Zeitschr. f. Hygiene. 1904. Bd. 46.
83. Derselbe, Über die Agglutination verschiedener Typhusstämme. Ebenda 1904. Bd. 46.
84. Curschmann, H., und O. Gaupp, Über den Nachweis des Röntgenleukotoxins im Blute bei lymphatischer Leukämie. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 50.
85. Defalle, W., Recherches sur les anticorps des spores. Annales de l'Inst. Pasteur 1902. T. 16.
86. Detre, L., Über den Nachweis von spezifischen Syphilisantisubstanzen und deren Antigenen bei Luetikern. Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 21.
87. Detre, L., und J. Sellei, Die hämolytische Wirkung des Sublimats. Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 30 und Wiener klin. Wochenschr. 1904. Nr. 45 u. 46.
88. Dieselben, Heilversuche an sublimatvergifteten roten Blutkörperchen. Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der Sublimathämolyse. Wiener klin. Wochenschr. 1904. Nr. 49.
89. Dieselben, Die hämolytische Wirkung des Tetanusgiftes. Ebenda 1905. Nr. 18.
90. Dieselben, Die Lehre von den normalen Antisubstanzen im Lichte unserer Lipoidtheorie. Ebenda 1905. Nr. 30.
91. Dieselben, Welche Rolle spielen die Lipoide bei der Sublimathämolyse? Ebenda 1905. Nr. 42.
92. Dieselben, Sind die normalen Serumlipoide Träger oder bloss Vermittler von Antiwirkungen? Ebenda 1906. Nr. 27.
93. Dieudonné, A., Steigerung der Agglutininbildung durch nichtspezifische Stoffe. Mediz. Klinik. 1906. Nr. 22.
94. Dömeny, P., Stammt die wirksame Substanz der hämolytischen Blutflüssigkeiten aus den mononukleären Leukozyten? Wiener klin. Wochenschr. 1902. Nr. 40.
95. Doepner, H., Über die Widerstandsfähigkeit der Antigene der roten Blutkörperchen gegen hohe Temperaturen. Zentralbl. f. Bakt. 1906. Bd. 40. Heft 4.
96. Donath, J., und K. Landsteiner, Zur Frage der Makrozytase. Wiener klin. Rundschau. 1902. Nr. 40.
97. Dieselben, Über antilytische Sera und die Entstehung der Lysine. Zeitschr. f. Hyg. 1903. Bd. 43.
98. Dieselben, Über paroxysmale Hämoglobinurie. Münchn. med. Wochenschr. 1904. Nr. 36.
99. Dieselben, Über paroxysmale Hämoglobinurie. Zeitschr. f. klin. Mediz. 1905. Bd. 58.
100. Dubois, A., Sur la dissociation des propriétés agglutinante et sensibilisatrice. Annales de l'Inst. Pasteur. 1902. T. 16.
101. Dungern, E. v., Bindungsverhältnisse bei der Präzipitinreaktion. Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 34. Nr. 4. 1903.
102. Derselbe, Spezifität der Antikörperbildung. Koch-Festschrift. Jena 1903.
103. Eason, J., Paroxysmal haemoglobinuria; the production of an antitoxin. Journ. of path. and bacteriol. 1906. Bd. XI.
104. Ehrlich, P., Über die Giftkomponenten des Diphtherietoxins. Berl. klin. Wochenschrift 1903. Nr. 35—37.
105. Derselbe, Betrachtungen über den Mechanismus der Ambozeptorwirkung und und seine teleologische Bedeutung. Koch-Festschrift. Jena 1903.
106. Derselbe, Die Bindungsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin. The University Record. 1904. Vol. IX.

107. Ehrlich, P., und H. Sachs, Über den Mechanismus der Antiambozeptorwirkung. Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 19 u. 20.
108. Eisenberg, Ph., Weitere Untersuchungen über den Mechanismus der Agglutination und Präzipitation. I. und II. Teil. Zentralbl. f. Bakteriol. 1906. Bd. 41. Heft 1—8.
109. Eisler, M. v., Über Antihämolysine. Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 27.
110. Derselbe, Über die Antihämolysine des normalen Serums. Ebenda 1905. Nr. 30.
111. Derselbe, Zur Kenntnis eiweissartiger und lipoider Antihämolysine im Serum. Ebenda 1906. Nr. 23.
112. Derselbe, Über die Bedeutung der Lipoide für die antihämolytische Wirkung des Serums. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1906. III. Bd. Heft 2.
113. Falloise, A., Sur l'existence de l'alexine hémolytique dans le plasma sanguin. Bull. de l'Acad. royale de Belgique (classe des Sciences). 1903. Nr. 6.
114. Falloise, A., et A. Dubois, Hyperleucocytose et pouvoir cytotoxique du sérum sanguin. Arch. int. de Physiol. 1904. T. II.
115. Fichera, G., Zur Kenntnis der Immunisierungsverhältnisse der Choleravibrionen. Zentralbl. f. Bakteriol. 1906. Bd. 41. Heft 5 u. 6.
116. Fleischmann, P., und L. Michaelis, Über experimentell in vivo erzeugten Komplementschwund. Mediz. Klinik 1906. Nr. 1.
117. Flexner, S., and H. Noguchi, The constitution of snake venom and snake sera. Univ. of Penna. Med. Bull. 1902. Nov.
118. Dieselben, On the plurality of cytolysins in snake venom. Ebenda 1903. Juli-August.
119. Dieselben, On the plurality of cytolysins in normal blood serum. Ebenda 1903. Juli-August.
120. Dieselben, Upon the production and properties of anti-crotalus venom. Journ. of Med. Research 1904. Bd. XI.
121. Dieselben, The effect of eosin upon tetanus in rats and guinea-pigs. The Journ. of exper. Med. 1906. Vol. 8. Nr. 1.
122. Ford, W. W., Beitrag zur Lehre von den Hämagglutininen. Zeitschr. f. Hyg. 1902. Bd. 40.
123. Forster, W. H. C., On the multiplicity of complements in bacteriolytic sera. The Lancet 1905.
124. Fränkel, C., Über den Einfluss des Alkohols auf die Empfindlichkeit der Kaninchen für die Erzeugnisse von Bakterien. Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 3.
125. Friedberger, E., Über die Immunisierungen von Kaninchen gegen Cholera durch intravenöse Injektion minimaler Mengen abgetöteter Vibrionen. v. Leyden-Festschrift. II. Bd. Berlin 1902.
126. Derselbe, Über die Intensität der Choleraambozeptorenbildung beim Kaninchen unter dem Einflusse der Alkoholisierung und der Mischimpfung. Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 10.
127. Derselbe, Über die Agglutininrezeptoren eines frisch aus dem Stuhl gezüchteten Typhusstammes. Salkowski-Festschrift. Berlin 1904.
128. Derselbe, Ein Beitrag zur Wirkungsweise lytischer Immunkörper (Ambozeptoren). Zentralbl. f. Bakteriol. 1904. Bd. 37. Heft 1.
129. Derselbe, Der Einfluss der Verankerung des lytischen Ambozeptors auf die Zelle. Arch. f. Hyg. 1906. Bd. 55.
130. Derselbe, Zur forensischen Eiweissdifferenzierung auf Grund der hämolytischen Methode mittelst Komplementablenkung, nebst Bemerkungen über die Bedeutung des Präzipitates für dieses Phänomen. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 15.
131. Friedberger, E., und Dorner, Über die Hämolysinbildung durch Injektion kleinster Mengen von Blutkörperchen und über den Einfluss des Aderlasses auf die Intensität der Bildung hämolytischer Ambozeptoren beim Kaninchen. Zentralblatt f. Bakteriol. 1905. Bd. 38. Heft 5.

132. Friedberger, E., und C. Moreschi, Vergleichende Untersuchungen über die aktive Immunisierung von Kaninchen gegen Cholera und Typhus. Ebenda 1905. Bd. 39. Heft 4.
133. Dieselben, Über Rassendifferenzen von Typhusstämmen nebst Bemerkungen zur Theorie der Typhusschutzimpfung und Typhusdiagnose. Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 45.
134. Dieselben, Serumfeste Typhusstämme. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 4.
135. Dieselben, Über die Antiambozeptoren gegen die komplementophile Gruppe des Ambozeptors. Berl. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 31.
136. Friedemann, U., Thermodynamische Betrachtungen über die Reaktionen zwischen Kolloiden und über das Wesen der kolloidalen Lösungen. Zeitschr. f. klin. Med. 1904. Bd. 55.
137. Derselbe, Über die Fällungen von Eiweiss durch andere Kolloide und ihre Beziehungen zu den Immunkörperreaktionen. Arch. f. Hyg. 1905. Bd. 55.
138. Friedemann, U., und H. Friedenthal, Über Immunitätsreaktionen und Gerinnungsvorgänge. Beziehungen der Kernstoffe zu den Immunkörpern. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1906. Bd. III.
139. Fuhrmann, F., Über die Abnahme der Lysinwirkung alter Lysinsera. Sitzungsberichte d. K. Akad. d. Wiss. in Wien, Mathem.-naturw. Kl., Bd. 112. Abteil. III. Okt. 1903.
140. Derselbe, Über Präzipitine und Lysine. Hofmeisters Beitr. zur chem. Phys. u. Path. 1903. Bd. III.
141. Funck, K., Über die medikamentöse Beeinflussung der Bildung von Antikörpern und über die Bindung der Präzipitine an das Serumeiweiss. Inaug.-Diss. Würzburg 1906.
142. Gareis, H., Über die Bildung von Hämolysinen im Serum mit Blut gefütterter Tiere. Inaug.-Diss. Königsberg 1902.
143. Gay, F. P., Observations on the single nature of haemolytic immune bodies, and on the existence of so-called „complementoids". Zentralbl. f. Bakteriol. 1905. Bd. 39. Heft 2.
144. Derselbe, The fixation of alexines by specific serum precipitates. Ebenda 1905. Bd. 39. Heft 5.
145. Derselbe, La déviation de l'alexine dans l'hémolyse. Annales de l'Inst. Pasteur 1905. T. XXII.
146. Derselbe, So-called „complementoids". Zentralbl. f. Bakteriol. 1906. Bd. 40.
147. Gengou, O., Sur les sensibilisatrices des sérums actifs contre les substances albuminoides. Annales de l'Inst. Pasteur 1902. T. XVI.
148. Goebel, O., Contribution à l'étude de l'agglutination par le venin de cobra. C. r. de la Soc. de Biol. 1905.
149. Derselbe, Contribution à l'étude de l'hémolyse par le venin de cobra. Ebenda 1905.
150. Derselbe, Action du venin de cobra sur les trypanosomes. Annales de la Soc. de Médecine de Gand. 1905.
151. Gonssef, G., Du dosage des alexines dans les sérums des personnes saines et malades. Thèse de Kasan 1902. Russisch. Ref. im Bulletin de l'Institut Pasteur 1903. T. I.
152. Gruber, M., Wirkungsweise und Ursprung der aktiven Stoffe in den präventiven und antitoxischen Seris. Wiener klin. Wochenschr. 1903. Nr. 40. Vergl. auch: Bericht des Internat. Kongr. für Hygiene in Brüssel 1903.
153. Derselbe, Über die Wirkung bakterizider Immunsera. Wiener klin. Wochenschr. 1902. Nr. 15.
154. Derselbe, Die Ambozeptorentheorie und der Kälteversuch von Ehrlich und Morgenroth. Ebenda 1904. Nr. 2.

155. Grund, G., Über organspezifische Präzipitine und ihre Bedeutung. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1906. Bd. 87.
156. Guerrini, G., Di un siero emolitico ed emotossico ottenuto per iniezioni di nucleoproteide. Rivista critica di clinica medica 1903. Nr. 36.
157. Halpern, M., Zur Frage über die Hämolysine im menschlichen Serum. Münchn. med. Wochenschr. 1902.
158. Hausmann, W., Über die Entgiftung des Saponins durch Cholesterin. Hofmeisters Beitr. zur chem. Phys. u. Path. 1906. Bd. VI. S. auch Wiener klin. Wochenschr. 1905.
159. Hedinger, E., Klinische Beiträge zur Frage der Hämolyse. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1902. Bd. 74.
160. Hektoen, L., The action of certain ions upon the Lysins in human serum. Transact. of the Chicago Pathol. Soc. 1903.
161. Hektoen, L., und G. F. Ruediger, The antilytic action of salt solutions and other substances. Journ. of infect diseases 1904. Bd. I.
162. Helber, E., und P. Linser, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1905. Bd. 83.
163. Hess, C., und P. Römer, Experimentelle Untersuchungen über Antikörper gegen Netzhautelemente. Arch. f. Augenheilk. 1906. Bd. 54. Heft 1/2.
164. Hewlett, A. W., Über die Einwirkung des Peptonblutes auf Hämolyse und Bakterizidie. Bemerkungen über die Gerinnung des Blutes. Arch. f. exper. Path. 1903. Bd. 49.
165. Heymann, F., Neuere Arbeiten über die physiologische Blutbeschaffenheit der Schwangeren und Neugeborenen und über die Beziehungen zwischen mütterlichem und fötalem Blut. Folia haematologica 1906. Nr. 1 u. 2.
166. Hoke, Über Komplemententbindung der Organzellen. Zentralbl. f. Bakteriol. 1903. Bd. 34.
167. Howard, W. T., A study of the agglutinating, hemolytic and endotheliolytic action of the blood serum in variola. Journ. of med. Research. 1903. Bd. XI.
168. Jacoby, M., Über die Bedeutung der intrazellulären Fermente für die Physiologie und Pathologie. Ergebn. d. Physiol. (Asher-Spiro) I. Jahrg. 1902.
169. Derselbe, Über Rizin-Immunität. II. Mitteilung. Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1902. Bd. II.
170. Derselbe, Über Krotin-Immunität. Ebenda 1903. Bd. IV.
171. Derselbe, Über die Empfindlichkeit und das Rezeptionsvermögen der Zellen bei normalen und immunisierten Tieren. Ebenda 1904. Bd. VI.
172. Derselbe, Über die Wirkung des Kobragiftes auf das Nervensystem. Salkowski-Festschrift. Berlin 1904.
173. Jakuschewitsch, G. G., Über Hämolysine bei entmilzten Tieren. Zeitschr. f. Hyg. 1904. Bd. 40.
174. Kelling, G., Über eine neue hämolytische Reaktion des Blutserums bei malignen Geschwülsten (und bei malignen Blutkrankheiten) und über ihre diagnostische und statistische Verwendung in der Chirurgie. Arch. f. klin. Chir. 1906. Bd. 80. Heft 1.
175 Keutzler, J., Der Komplementgehalt des Blutes bei verschiedenen Formen der Lungentuberkulose. Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 11.
176. Kister, J., und W. Weichardt, Weiterer Beitrag zu der Frage des biologischen Blutnachweises. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1902. Nr. 20.
177. Klein, A., Zur Kenntnis der Agglutinine und gewisser Präzipitine des Blutes. Wiener klin. Wochenschr. 1903. Nr. 5, 6.
178. Derselbe, Über Resultate von Immunisierungen mit getrennten Bestandteilen des Blutes. Wiener klin. Rundschau 1904. Nr. 24.
179. Derselbe, Über Erythropräzipitin und andere Immunprodukte einzelner Bestandteile des Blutes. Zentralbl. f. Bakteriol. 1905. Bd. 39. S. 303.

180. Klein, A., Über die Spezifität der Erythropräzipitine. Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 41. S. 1055.
181. Derselbe, Über die Beeinflussung des hämolytischen Komplements durch Agglutination und Präzipitation. Ebenda 1905. Nr. 48. S. 1261.
182. Klieneberger, C., und H. Zoeppritz, Beiträge zu der Frage der Bildung spezifischer Leukotoxine im Blutserum als Folge der Röntgenbestrahlung der Leukämie, der Pseudoleukämie und des Lymphosarkoms. Münchn. med. Wochenschrift 1906. Nr. 19.
183. Kobert, R., Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen für Naturforscher. Ärzte, Medizinalbeamte. Stuttgart 1904.
184. Kolle, W., und A. Wassermann, Versuche zur Gewinnung und Wertbestimmung eines Meningokokkenserums. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 11.
185. Korschun, S., Sind im Labmolekül mehrere funktionierende Gruppen anzunehmen? Zeitschr. f. physiol. Chemie 1903. Bd. 37. Heft 4.
186. Korschun, S., und J. Morgenroth, Über die hämolytischen Eigenschaften von Organextrakten. Berl. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 37.
187. Kraus, R., Über ein akut wirkendes Bakteriumtoxin. Zentralbl. f. Bakteriol. 1903. Bd. 34.
188. Kraus, R., und C. Levaditi, Sur l'origine des précipitines. C. r. de l'Acad. des sciences 1904.
189. Kraus, R., und R. Dörr, Über Dysenterieantitoxin. Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 7.
190. Kraus, R., und B. Lipschütz, Über Antihämolysine normaler Organe. Ebenda 1903. Nr. 35.
191. Dieselben, Über Bakterienhämolysine und Antihämolysine. IV. Mitteilung. Zeitschrift f. Hyg. 1904. Bd. 46.
192. Kraus, R., und Schiffmann, Zur Frage der Bildungsstätte der Antikörper. Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 14.
193. Kreidl, A., und L. Mandl, Über den Übergang der Immunhämolysine von der Frucht auf die Mutter. Wiener klin. Wochenschr. 1904. Nr. 22.
194. Kretz, R., Zur Theorie der paroxysmalen Hämoglobinurie. Wiener klin. Wochenschrift 1903, Nr. 18.
195. Kullmann, Über Hämolyse durch Karzinomextrakte. Vorläufige Mitteil. Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 8. S. 190.
196. Derselbe, Über Hämolyse durch Karzinomextrakte. Zeitschr. f. klin. Med. 1904. Bd. 53.
197. Kyes, P., Über die Wirkungsweise des Kobragiftes. Berl. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 38 u. 39.
198. Derselbe, Über die Isolierung von Schlangengift-Lezithiden. Berl. klin. Wochenschrift 1903. Nr. 42 u. 43.
199. Derselbe, Kobragift und Antitoxin. Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 19.
200. Derselbe, Lezithin und Schlangengifte. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904. Bd. 41. Heft 2.
201. Kyes, P., und H. Sachs, Zur Kenntnis der Kobragift aktivierenden Substanzen. Berl. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 2—4.
202. Lambotte, U., Contribution à l'étude de l'origine de l'alexine bactérizide. Zentralblatt f. Bakteriol. 1903. Bd. 34. H. 5.
203. Lambotte, U., und T. Stiennon, Alexine et Leucocytes. Zentralbl. f. Bakt. 1905/6. Bd. 40. Heft 2—4.
204. Lamb, G., On the action of the venoms of the Cobra and of the Daboia on the red blood corpuscles and the blood plasma. Scientific memoirs by officers of the Medical and Sanitary Departments of the government of India. New Series Nr. 4. 1903.
205. Derselbe, Specifity of antivenomous sera. Ebenda Nr. 5. 1903.

206. Lamb, G., Specifity of antivenomous sera. II. New Series Nr. 10. 1904.
207. Derselbe, The specifity of antivenomous sera with special reference to a serum prepared with the venom of Daboia Russelli. Ebenda Nr. 16. 1905.
208. Derselbe, Snake-venoms in relation to Hämolysis. Ebenda Nr. 17. 1905.
209. Lamb, G., und W. Hanna, Some observations on the poison of Russells Viper (Daboia Russelli). Ebenda Nr. 8. 1903.
210. Landau, H., Études sur l'hémolyse. Annales de l'Inst. Pasteur 1903. Bd. 17.
211. Landsteiner, K., Beobachtungen über Hämagglutination. Wiener klin. Rundschau 1902. Nr. 40.
212. Derselbe, Serumagglutinine. Münchn. med. Wochenschr. 1902.
213. Derselbe, Über Beziehungen zwischen dem Blutserum und den Körperzellen. Münchn. med. Wochenschr. 1903. Nr. 42.
214. Landsteiner, K., und M. v. Eisler, Über die Wirkungsweise hämolytischer Sera. Wiener klin. Wochenschr. 1904. Nr. 24.
215. Dieselben, Über Agglutinin- und Lysinwirkung. Zentralbl. f. Bakteriol. 1905. Bd. 39.
216. Landsteiner, K. und N. Jagič, Über die Verbindungen und die Entstehung von Immunkörpern. Münchn. med. Wochenschr. 1903. Nr. 18.
217. Dieselben, Über Analogien der Wirkung kolloidaler Kieselsäure mit den Reaktionen der Immunkörper und verwandter Stoffe. Wiener klin. Wochenschr. 1904. Nr. 3.
218. Dieselben, Über Reaktionen anorganischer Kolloide und Immunkörperreaktionen. Münchn. med. Wochenschr. 1904. Nr. 27.
219. Landsteiner, K., und K. Leiner, Über Isolysine und Isoagglutinine im menschlichen Blut. Zentralbl. f. Bakteriol. 1905. Bd. 38.
220. Landsteiner, K., und M. Reich, Über die Verbindung der Immunkörper. Zentralbl. f. Bakteriol. 1905. Bd. 39.
221. Dieselben, Über Unterschiede zwischen normalen und durch Immunisierung entstandenen Stoffen des Blutserums. Zentralbl. f. Bakteriol. 1905. Bd. 39.
222. Landsteiner, K., und Richter, Über die Verwertbarkeit individueller Blutdifferenzen für die forensische Praxis. Zeitschr. f. Medizinalbeamte. 1903. Nr. 3.
223. Landsteiner, K., und R. Uhlirz, Über die Absorption von Eiweisskörpern. Zentralbl. f. Bakteriol. 1906. Bd. 40.
224. Langer, J., Über Isoagglutinine beim Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. Zeitschr. f. Heilk. 1903. Heft 5.
225. Laqueur, A., Zur Frage der Veränderung hämolytischer Eigenschaften im Blutserum Urämischer. Arbeiten aus dem Pathol. Inst. Berlin. 1905.
226. Lazar, E., Über die Bedeutung der lipoiden Stoffe der roten Blutkörperchen für den Mechanismus der Agglutination. Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 39.
227. Derselbe, Weitere Studien über lipoide Substanzen als Schutzkörper. Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 19.
228. Leuchs, G., Sind bei der bakteriziden Wirkung des Blutserums osmotische Vorgänge im Spiele. Arch. f. Hyg. 1905. Bd. 54.
229. Levaditi, C., Mécanisme de l'anémie expérimentale produite par l'introduction d'hémolysines spécifiques. C. r. de la Société de Biologie 1902.
230. Derselbe, L'influence de l'anticytase sur le sort des animaux qui reçoivent des hémolysines spécifiques. Ebenda.
231. Derselbe, L'action bactéricide optima des sérums antimicrobiens, est-elle due à l'intervention de l'anti complément ou a une deviation du complément? C. r. de la Soc. de Biol. 1902.
232. Derselbe, Mécanisme du phénomène de Neisser et Wechsberg. Ebenda.
233. Derselbe, Contribution à l'étude de la spirillose des poules. Annales de l'Inst. Pasteur 1904.

234. Levaditi, C., Les anticorps contre les spirilles de la septicémie des poules. Ebenda Aug. 1904.
235. Derselbe, Sur les hémolysines cellulaires. Ebenda 1903.
236. Derselbe, Sur les hémolysines thermostabiles du sérum sanguin. Soc. biol. 1905. Bd. 58.
237. Derselbe, Le sort des hématies nucléées intraduites dans la circulation générale des animaux neufs ou immunisés à l'aide des ces hématies. Bukarest 1905.
238. Levaditi, C., und Manouelian, Nouvelles recherches sur la spirillose des poules. Annales de l'Inst. Pasteur 1906.
239. Levene, P. A., On the production of hemolytic serum by injecting animals with different constituents of erythrocytes. Journ. of Med. Res. 1904. Vol. XII.
240. Lichtwitz, L., Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe (des Eosins) auf normale und hämolytische Sera. Münchn. med. Wochenschr. 1904. Nr. 36.
241. Liebermann, L. v., Sind Toxine Fermente? Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 33.
242. Derselbe, Sind die hämolytischen Immunkörper oder die Komplemente Katalysatoren, also Fermente? Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 7.
243. Liefmann, H., Über die Komplementablenkung bei Präzipitationsvorgängen. Berl. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 15.
244. Lingelsheim, L. v., Ausfällung bakterizider und globulizider Blutfermente durch Pflanzenschleim. Zeitschr. f. Hyg. 1902. Bd. 42.
245. Loeffler, F., Über ein neues Verfahren zur Gewinnung von Antikörpern. Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 52.
246. Löwit, M., Experimentelle Studien zur intravasalen Bakteriolyse. Sitzungsber. der K. Akad. der Wiss. Wien 1904.
247. Löwit, M., und K. Schwarz, Über Bakterizidie und Agglutination im Normalblute. Zeitschr. f. Heilk. 1903. Bd. 24. Heft 8.
248. Longcope, W. T., Study of bacteriolytic serum-complements in disease: A contribution to our knowledge of terminal and other infections. Med. Bulletin from University of Pensylvania 1902.
249. Lüdecke, Zur Kenntnis des Lezithins und der Glyzerin-Phosphorsäure. Inaug.-Diss. München 1905.
250. Lüdke, H., Beiträge zur Hämolyse. Zentralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 37.
251. Derselbe, Zur Spezifität der Antikörper. Zentralbl. f. Bakt. 1905. Bd. 38.
252. Derselbe, Die Antikörperproduktion als zellulärer Sekretionsprozess. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 23—25.
253. Derselbe, Über Cytotoxine, mit besonderer Berücksichtigung der Ovariotoxine und Thyreotoxine. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 30 u. 31.
254. Derselbe, Beiträge zum Studium der Komplemente. Ebenda Nr. 43 u. 44.
255. Derselbe, Weitere Beiträge zur Hämolyse. II. Zentralbl. f. Bakt. 1906. Bd. 40.
256. Derselbe, Beiträge zur Kenntnis der Hämagglutinine. Zentralbl. f. Bakt. 1906. Bd. 42. Heft 1.
257. Madsen, Th., Toxins and antitoxins. The Brit. Med. Journ. 1904.
258. Derselbe, Toxines et antitoxines. Sur le poison de botulisme et son antitoxine. Bull. de l'Acad. des sciences de Danmark 1905. Nr. 1; auch Zentralbl. f. Bakt. 1905. Bd. 37 (Referate).
259. Madsen, Th., und H. Noguchi, Toxines et antitoxines. Saponine-cholesterine. Ebenda 1905. Nr. 6; auch Zentralbl. f. Bakt. Bd. 37. Ref. 1905.
260. Madsen, Th., und L. Walbum, Toxines et antitoxines. De la ricine et de l'antiricine. Bulletin de l'académie des sciences de Danemark. 1904. Nr. 3.
261. Dieselben, Toxines et antitoxines. L'influence de la température sur la vitesse de réaction. I u. II. Acad. Roy. de Danemark. 1904. Nr. 6.
262. Dieselben, La tétanolysine et la peptone de Witte. Zentralbl. f. Bakt. 1906. Bd. 40. Heft 3.

263. Manwaring, W. H., The action of certain salts on the complement in immune serum. Journ. of infections Diseases. 1904. Nr. 1.
264. Derselbe, A quantitative study of hemolytic serum. Journ. of Infect. Diseases. 1905. Bd. II.
265. Derselbe, The absorption of hemolytic serum. Ebenda.
266. Derselbe, The analytical methode of serum pathology. Journ. of biol. Chem. 1906. Bd. I.
267. Derselbe, Hemolytic curves. Zentralbl. f. Bakt. 1906. Bd. 40. Heft. 3.
268. Derselbe, The absorption of hemolytic amboceptor. Ebenda.
269. Derselbe, Qualitative changes in hemolytic amboceptor. Ebenda.
270. Derselbe, On hemolytic complementoid. Transact. of the Chicago pathol. Society. 1905. Nr. 10.
271. Derselbe, On the so-called complementoid of hemolytic serum. Zentralbl. f. Bakt. 1906. Bd. 41. Heft 4.
272. Derselbe, Auxilytic serum. Zentralbl. f. Bakt. 1906. Bd. 42.
273. Marshall, H. T., Studies in haemolysis with special reference to the properties of the blood and body fluids of human beings. Journ. of exper. Medicine. 1905. Nr. 4—6. Bd. 6.
274. Marshall, H. T., und J. Morgenroth, Über Antikomplemente und Antiambozeptoren normaler Sera und pathologischer Exsudate. Zeitschr. f. klin. Med. 1902. Bd. 47.
275. Martin, C. J., Discussion on immunity. Brit. Med. Journ. 1904.
276. Martin, E., Isoagglutination beim Menschen nebst einer Bemerkung zur Marx-Ehrnroothschen Blutdifferenzierungsmethode. Zentralbl. f. Bakt. 1905. Bd. 39.
277. Marx, H., Die Bedeutung der Hämagglutinine und Hämolysine der Normalsera für den forensischen Blutnachweis. Ärztl. Sachverst. Zeitg. 1904. Nr. 21.
278. Marx, H., und Ehrnrooth, Eine einfache Methode zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Säugetierblut. Münchn. med. Wochenschr. 1904. Nr. 7.
279. Dieselben, Eine einfache Methode zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Säugetierblut. II. Mittlg. Ebenda. Nr. 16.
280. Mattirolo, und E. Tedeschi, Ricerche sperimentale e cliniche sopra due casi di emoglobinuria. Academia di med. di Torino. 1903.
281. Meinicke, E., J. Jaffé und J. Flemming. Über die Bindungsverhältnisse der Choleravibrionen. Zeitschr. f. Hyg. 1906. Bd. 52.
282. Mertens, V. E., Beiträge zur Immunitätsfrage. Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 24.
283. Michaelis, L., Über photodynamische Substanzen. Biochem. Zentralbl. 1905. Bd. IV.
284. Michaelis, L., und P. Fleischmann, Über die Erzeugung von Antikörpern durch Injektion artfremder Leberzellen. Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 58.
285. Micheli, F., Potere litico ed antiemolitico del siero di sangue umano. Giorn. della Acad. med. di Torino. 1903.
286. Derselbe, Su alcune reazioni emolitiche nel siero di sangue dei nefritici. Gazz. degli osp. e clin. 1904. Nr. 7.
287. Micheli, F., und M. Donati, Sulle proprietà emolitiche degli estratti di organi e di tumori maligni. Riforma medica. 1903. Nr. 38.
288. Mioni, G., Influence de la qualité des globules et de la durée de la réaction sur les résultats de l'hémolyse. Soc. biol. 1904. Bd. 58.
289. Derselbe, Contribution à l'étude des hémolysines naturelles. Ann. Inst. Past. 1905. Bd. 19.
290. Moreschi, C., Über die Natur der Isohämolysine der Menschenblutsera. Berl. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 43 und 44.
291. Derselbe, Zur Lehre von den Antikomplementen. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 37.

292. Moreschi, C., Zur Lehre von den Antikomplementen. II. Mitteil. Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 4.
293. Derselbe, Zur Abwehr. Ebenda.
294. Derselbe, Über den Wert des Komplementablenkungsverfahrens in der bakteriologischen Diagnostik. Ebenda. Nr. 38.
295. Morgenroth, J., Über die Bindung hämolytischer Ambozeptoren. Münchn. med. Wochenschr. 1903. Nr. 2.
296. Derselbe, Über Grubers Kälteeinwand gegen die Ambozeptortheorie. Wien. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 43.
297. Derselbe, Ambozeptortheorie und Kälteversuch. Ebenda 1904. Nr. 5.
298. Derselbe, Über die Erzeugung hämolytischer Ambozeptoren durch Seruminjektion. Münchn. med. Wochenschr. 1902. Nr. 25.
299. Derselbe, Komplementablenkung durch hämolytische Ambozeptoren. Zentralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 35.
300. Derselbe, Untersuchungen über die Bindung von Diphtherietoxin und Antitoxin, sowie über die Konstitution des Diphtheriegiftes. Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 20.
301. Derselbe, Untersuchungen über die Bindung von Diphtherietoxin und Antitoxin, zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Konstitution des Diphtheriegiftes. Zeitschr. f. Hyg. 1904. Bd. 48.
302. Derselbe, Über die Wiedergewinnung von Toxin aus seiner Antitoxinverbindung. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 50.
303. Derselbe, Weitere Beiträge zur Kenntnis der Schlangengifte und ihrer Antitoxine. Arbeiten a. d. Pathol. Inst. Berlin 1906.
304. Morgenroth, J., und H. Sachs, Über die Komplettierbarkeit der Ambozeptoren. Berl. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 27.
305. Dieselben, Über die quantitativen Beziehungen von Ambozeptor, Komplement Antikomplement. Ebenda. Nr. 35.
306. Müller, G., Über Agglutinine normaler Tiersera. J. D. Giessen. 1901.
307. Müller, P. Th., Über die Erzeugung hämolytischer Ambozeptoren durch Seruminjektion. Münchn. med. Wochenschr. 1902. Nr. 32.
308. Derselbe, Über die Immunisierung des Typhusbacillus gegen spezifische Agglutinine. Ebenda. 1903. Nr. 2.
309. Derselbe, Zur Theorie der natürlichen antibakteriellen Immunität. Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 34. Nr. 5.
310. Derselbe, Geht das Tetanolysin mit den Proteiden des Serums und des Eiklars eine ungiftige Verbindung ein? Ebenda. Nr. 6.
311. Derselbe, Über den Einfluss des Stoffwechsels auf die Produktion der Antikörper. Wien. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 11.
312. Derselbe, Über den Einfluss künstlicher Stoffwechselalterationen auf die Produktion der Antikörper. Arch. f. Hyg. Bd. 51. 1904.
313. Derselbe, Über den Einfluss lokaler und allgemeiner Leukozytose auf die Produktion der Antikörper. Sitzungsber. der Akad. d. Wiss. Wien 1904.
314. Derselbe, Über den Einfluss erhöhter Aussentemperatur und der Röntgenbestrahlung auf die Antikörperproduktion. Ebenda 1905.
315. Müller, R., und M. Oppenheim, Über den Nachweis von Antikörpern im Serum eines an Arthritis gonorrhoica Erkrankten mittelst Komplementablenkung. Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 29.
316. Muir, R., On the action of haemolytic Sera. The Lancet. 1903.
317. Derselbe, Discussion on immunity. The British medical Journal. 1904.
318. Muir, R., and C. H. Browning, On the combining properties of serum-complements and on complementoids. Proceedings of Royal Soc. 1904. Bd. 74.
319. Dieselben, On chemical combination and toxic action as exemplified in haemolytic sera. Ebenda.

320. Muir, R., and C. H. Browning, On the properties of anti-immune-bodies and complementoids. Journ. of Hygiene. 1906. Bd. 6. Nr. 1.
321. Dieselben, On the action of complement as agglutinin. Ebenda Nr. 1.
322. Muir, R., and A. R. Ferguson, On the haemolytic receptors of the red corpuscles. Journ. of Pathol. and Bacteriol. 1906.
323. Muir, R., and W. B. M. Martin, On the deviation of complement by a serum and its antiserum and its relations to the precipitin test. The journ. of hygiene. 1906. Bd. 6. Nr. 3.
324. Neisser, E., und U. Friedemann. Über Ambozeptoroidbildung in einem menschlichen Serum. Berliner klin. Wochenschr. 1902. Nr. 29.
325. Neisser, M., Kritische Bemerkungen zur Arrheniusschen Agglutinin-Verteilungsformel. Zentralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 36. Nr. 5.
326. Neisser, M., und U. Friedemann, Studien über Ausflockungserscheinungen. Münchn. med. Wochenschr. 1904. Nr. 11.
327. Dieselben, Studien über Ausflockungserscheinungen. II. Ebenda. Nr. 19.
328. Neisser, M., und H. Sachs, Ein Verfahren zum forensischen Nachweis der Herkunft des Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 44.
329. Dieselben, Die forensische Blutdifferenzierung durch antihämolytische Wirkung. II. Mittlg. Ebenda 1906. Nr. 3.
330. Dieselben, Bemerkungen zu der Arbeit von Professor Uhlenhuth über Komplementablenkung und Bluteiweiss-Differenzierung. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 39.
331. Neisser, M., und K. Shiga, Über freie Rezeptoren von Typhus- und Dysenteriebazillen und über das Dysenterietoxin. Deutsch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 4.
332. Nernst, W., Über die Anwendbarkeit der Gesetze des chemischen Gleichgewichts auf Gemische von Toxin und Antitoxin. Zeitschr. f. Elektrochemie. 1904. Nr. 22.
333. Niedrigailoff, Zur Frage über die Bedeutung der Fixatoren und Stimuline im bakteriziden Serum. Zentralbl. f. Bakt. 1906. Bd. 41.
334. Noc, F., Sur quelques propriétés physiologiques des différents venins de serpents. Annal. Pasteur 1904. Bd. 18.
335. Derselbe, Propriétés bactériolytiques et anticytasiques du venin de cobra. Annal. Pasteur 1905. Bd. 19.
336. Noguchi, H., The interaction of the blood of coldblooded animals, with reference to haemolysis, agglutination and precipitation. Bull. from Univ. Pensylvania. 1902.
337. Derselbe, The antihaemolytic action of blood sera, milk and cholesterin upon agaricin, saponin and tetanolysin. Ebenda.
338. Derselbe, A study of immunisation haemolysins, agglutinins, precipitins and coagulins in cold-blooded animals. Ebenda.
339. Derselbe, The effects of venom upon the blood corpuscles of cold-blooded animals. Ebenda 1903.
340. Derselbe, The multiplicity of the haemagglutinins, and the heat lability of the complements of cold-blooded animals. Ebenda.
341. Derselbe, On the heat lability of the complements of cold-blooded animals. Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 34.
342. Derselbe, Immunisation against rattlesnake venom. Med. Bull. 1904. Bd. 19.
343. Derselbe, Discussion on Immunity. Brit. Med. Journ. 1904.
344. Derselbe, A study of the protective action of snake venom upon blood corpuscles. Journ. of exp. med. 1905. Bd. 7. Nr. 2.
345. Derselbe, On certain thermostabile venom activators. Ebenda 1906. Bd. 8.
346. Derselbe, The photodynamic action of eosin and erythrosin upon snake venom. Ebenda 1906. Bd. 8.
347. Derselbe. The effect of eosin and erythrosin upon the haemolytic power of saponin. Ebenda.

348. Obermayer, F., und E. P. Pick, Beiträge zur Kenntnis der Präzipitinbildung. Wien. med. Wochenschr. 1904. Nr. 10.
349. Dieselben, Über die chemischen Grundlagen der Arteigenschaften der Eiweisskörper. Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 12.
350. Oppenheimer, C., Fermente und Toxine. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 42.
351. Otto, R., und H. Sachs, Über Dissoziationserscheinungen bei der Toxin- und Antitoxinverbindung. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1906. Bd. 3.
352. Ottolenghi, und Mori, Die Wirkung des Äthyläthers auf die hämolytischen und bakteriziden Sera. Zentralbl. f. Bakt. 1905. Bd. 38.
353. Pascucci, O., Die Zusammensetzung des Blutscheibenstromas und die Hämolyse. II. Mittlg. Die Wirkung von Blutgiften auf Membranen aus Lezithin und Cholesterin. Hofm. Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol. 1905. Bd. 6.
354. Derselbe, Über die Wirkung des Rizins auf Lezithin. Ebenda 1905. Bd. 7.
355. Pauli, W., Wandlungen in der Pathologie durch die Fortschritte in der allgemeinen Chemie. Wien 1905.
356. Petrie, G. E., On the relationship of the leucocytes and certain organ extracts to the bactericidal power of the blood. Journ. of Pathol. and Bacteriol. 1903. Bd. 9.
357. Pettersson, A., Über die bakterizide Wirkung von Blutserum und Blutplasma. Arch. f. Hyg. 1902. Nr. 43.
358. Derselbe, Über die Virulenz und die immunisierende Wirkung des Typhusbacillus. Zentralbl. f. Bakt. 1905. Bd. 38.
359. Derselbe, Über die bakteriziden Leukozytenstoffe und ihre Beziehung zur Immunität. Zentralbl. f. Bakt. 1905. Bd. 39.
360. Pfeiffer, H., Über die Wirkung des Lichtes auf Eosinblutgemische. Wien. klin. Wochenschr. 1905. No. 9.
361. Derselbe, Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe (Eosin) auf normales Serum und rote Blutkörperchen. Ebenda. Nr. 13.
362. Derselbe, Beiträge zur Lösung des biologisch-forensischen Problems der Unterscheidung von Serumeiweiss gegenüber den anderen Eiweissarten derselben Spezies durch die Präzipitinmethode. Ebenda Nr. 24.
363. Derselbe, Über den Entwickelungsgang, über neue Ergebnisse und Bestrebungen der Präzipitinforschung. Arch. f. Kriminalanthropol. 1906. Bd. 22.
364. Pfeiffer, R., Mode d'action et origine des substances actives des sérums préventifs et des sérums antitoxiques. 13. Internat. Kongress f. Hyg. Brüssel 1903.
365. Derselbe, Zur Theorie der Virulenz. Kochfestschrift. Jena 1903.
366. Pfeiffer, R., und E. Friedberger, Über Antikörper gegen die bakteriolytischen Immunkörper der Cholera. Berliner klin. Wochenschr. 1902.
367. Dieselben, Über das Wesen der Bakterienvirulenz nach Untersuchung an Choleravibrionen. Ebenda 1902.
368. Dieselben, Weitere Beiträge zur Theorie der bakteriolytischen Immunität. Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 34. Nr. 1.
369. Dieselben, Über den Verbleib der bakteriolytischen Immunkörper im tierischen Organismus nach der passiven Immunisierung. Ebenda 1904. Bd. 37.
370. Dieselben, Weitere Beiträge zur Frage der Antisera und deren Beziehungen zu den hämolytischen Ambozeptoren. Ebenda 1904. Bd. 37.
371. Dieselben, Über antibakteriolytische (antagonistische) Substanzen normaler Sera. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 1.
372. Dieselben, Weitere Untersuchungen über die antagonistische Wirkung normaler Sera. Ebenda 1905. Nr. 29.
373. Pfeiffer, R., und C. Moreschi, Über scheinbare antikomplementäre und Antiambozeptorwirkung präzipitierender Sera im Tierkörper. Berl. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 2.

374. Pirenne, Y., Recherches sur les alexines et les substances microbicides du sérum normal. Zentralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 36. Nr. 2 u. 3.
375. Derselbe, Sur les alexines et les substances microbicides du sérum normal. Zentralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 36. Nr. 5.
376. Polano, O., Experimentelle Beiträge zur Biologie der Schwangerschaft. Habil. Schrift. Würzburg 1904.
377. Polk, J. M., A clinical study of hemolytic action of human blood serum. The Journ. of med. Research. 1904. Vol. XII. Nr. 3.
378. Rehns, J., Sur une immuncytolysine atoxique. C. R. Soc. Biologie. 1904. Bd. 56.
379. Reis, W., Die Immunitätslehre in der Augenheilkunde. Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 29.
380. Reiss, E., Eine Beziehung des Lezithins zu Fermenten. Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 45.
381. Remy, L., Contribution à l'étude des substances des sérums normaux. Ann. Instit. Pasteur. 1903. XVII.
382. Derselbe, Contribution à l'étude des substances actives des sérums. Sur la pluralité des alexines. Bull. de l'Acad. royale de méd. de Belgique 1903.
383. Derselbe, Contribution à l'étude des sérums hémolytiques. Annales de l'Inst. Pasteur 1905. Nr. 12.
384. Resinelli, G., Ferrara 1901.
385. Ricketts, H. T., Receptor studies suggested by the Side-chain Theory of Immunity. Transactions of the Chicago Pathol. Soc. 1904.
386. Derselbe, Concerning the possibility of an antibody for tetanophile receptor of erythrocytes. A receptor study. Journ. of exper. Med. 1905. Vol. VII.
387. Römer, P., Demonstration und Mitteilungen aus der Immunität und Ophthalmologie. Sitzungsber. der physik.-med. Ges. Würzburg. 1904.
388. Derselbe, Ausbau der Serumtherapie des Ulcus serpens. Arch. f. Augenheilk. 1905. Bd. 52. Heft 1/2.
389. Derselbe, Die Pathogenese der Cataracta senilis vom Standpunkt der Serumforschung. Graefes Arch. f. Ophthalmol. 1905. Bd. 60. Heft 2.
390. Derselbe, Arbeiten aus dem Gebiet der sympathischen Ophthalmologie. Arch. f. Augenheilk. 1906. Bd. 54.
391. Rössle, Veränderung der roten Blutkörperchen durch inaktiviertes spezifisch lytisches Serum. Münchn. med. Wochenschr. 1904. Nr. 42.
392. Rogers, L., The physiological action and antidotes of Colubrine and Viperine snake venoms. R. Soc. of London 1904. Vol. 197.
393. Rossi, A., Ricerche chimiche e chimico-fisiche sul siero di sangue in alcuni casi di uremia e di anuria sperimentale. Rif. med. 1904. Nr. 10.
394. Rostoski, Deutsche med. Wochenschr. 1905, Vereinsbeilage S. 691.
395. Ruffer et Crendiropoulo, Nouvelle méthode de production des hémolysines. Soc. Biol. 1903. T. 55.
396. Dieselben, On haemolytic and haemosozic serums. Brit. med. Journ. 1904.
397. Sacharoff und H. Sachs, Über die hämolytische Wirkung der photodynamischen Stoffe. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 7.
398. Sachs, H., Über die Vorgänge im Organismus bei der Transfusion fremdartigen Blutes. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1903.
399. Derselbe, Über Differenzen der Blutbeschaffenheit in verschiedenen Lebensaltern. Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 34.
400. Derselbe, Über die Hämolysine des normalen Blutserums. Münch. med. Wochenschrift 1904. Nr. 7.
401. Derselbe, Über die Konstitution des Tetanolysins. Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 16.
402. Derselbe, Über die Bedeutung des Danysz-Dungernschen Kriteriums, nebst Bemerkungen über Prototoxoide. Zentralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 37. Heft 2.

403. Sachs, H., Über das Zusammenwirken normaler und immunisatorisch erzeugter Ambozeptoren bei der Hämolyse. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 18.
404. Derselbe, Welche Rolle spielt das Lezithin bei der Sublimathämolyse? Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 35.
405. Derselbe, Über Komplementoide. Zentralbl. f. Bakt. 1905. Bd. 40.
406. Derselbe, Über die komplementablenkende Funktion des normalen Serums. Ebenda 1906. Bd. 40.
407. Sata, A., Über die Wirkung und die Spezifizität der Cytotoxine im Organismus. Zieglers Beitr. 1906. Bd. 39.
408. Sawtschenko et Berdnikoff, Arch. russes de pathol. 1902.
409. Schattenfroh, A., Spezifische Blutveränderung nach Harninjektionen. Arch. f. Hyg. 1902. Bd. 44.
410. Schütze, A., Über weitere Anwendung der Präzipitine. Deutsche med. Wochenschrift 1902, Nr. 45.
411. Derselbe, Über die spezifische Wirkung einer aus Typhusbakterien gewonnenen Substanz im tierischen Organismus. Ebenda 1902. Nr. 28.
412. Derselbe, Über das Verschwinden verschiedenartiger Immunsera aus dem tierischen Organismus. Koch-Festschrift. Jena 1903.
413. Schumacher, Zeitschr. f. Hyg. 1901. Bd. 37.
414. Schur, H., Über Hämolyse. Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 1902. Bd. 3.
415. Sclavo, A., Contributo allo studio del potere tossico del siero di sangue. Riv. d'igiene e sanità pubblica 1903.
416. Senator, H., Über die hämolytische Eigenschaft des Blutserums bei Urämie. Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 8.
417. Shibayama, G., Über die Wirkung der bakteriologischen Heilsera bei wiederholten Injektionen. Zentralbl. f. Bakt. 1906. Bd. 41. Heft 5.
418. Shibayama und H. Toyoda, Über den Wirkungsmechanismus des Antiserums. Ebenda 1906. Bd. 40.
419. Shiga, K., Über aktive Immunisierung von Menschen gegen den Typhusbacillus. Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 4.
420. Sick, K., Über Herkunft und Wirkungsweise der Hämagglutinine. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 80.
421. Simnitzky, S., Einige Komplementfragen. Münchn. med. Wochenschr. 1903. Nr. 50.
422. Steinhardt, E., Some observations on bactericidal complement. Journ. of Med. Res. 1905. Vol. 14. Nr. 1.
423. Stewart, G. N., The influence of cold on the action of some haemolytic agents. Amer. Journ. of Physiol. 1903. Vol. IX.
424. Derselbe, The influence of the stromata and liquid of the laked corpuscles on the production of haemolysins and agglutinins. Ebenda 1904. Vol. IX.
425. Derselbe, Further experiments on the haemolysinogenic and agglutininogenic action of laked corpuscles. Ebenda Vol. XII.
426. Strauss, H., Zur Entstehung und Beschaffenheit milchähnlicher pseudochylöser Ergüsse. Charité-Annalen 1902.
427. Strong, R. P., Some questions relating to virulence of microorganisme, with particular reference to their immunizing powers. Dep. of the intern. Bur. of Governm. Lab. Bull. 1905. Nr. 21.
428. Derselbe, Some questions relating to the virulence of microorganisms with particular reference to their immunizing powers. Journ. of exper. Med. 1905. Vol. VII.
429. Sweet, J. E., A study of an hemolytic complement found in the serum of the Rabbit. Bull. Univ. Pennsylvania 1902.

430. Sweet, J. E., The reactions of the blood in experimental diabetes mellitus. A contribution to our knowledge of the thermolabile complements. I. Contribution. Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 35.
431. Szczawinska, Serum cytotoxique pour les globules du sang d'un invertebré. C. r. Soc. Biol. 1902. T. 54.
432. Tappeiner, H. v., Über die Wirkung fluoreszierender Substanzen auf Fermente und Toxine. Chem. Ber. 1903. Bd. 36. S. 3035.
433. Theohari und Babes, Über ein gastrotoxisches Serum, mit einem Studium des Chemismus des Magens und der von diesem Gastrotoxin veranlassten histologischen Veränderungen. Zentralbl. f. Bakt. 1905. Bd. 38/39.
434. Thompson, L., An experimental study of the bacteriolytic complement content of the blood serum in normal, vaccinated and variolated rabbits. Journ. of Med. Res. 1903. Vol. X.
435. Derselbe, The bacteriolytic complement content of the blood serum in variola. Ebenda.
436. Tidswell, Fr., Australian med. gazette 1902. April.
437. Trommsdorff, R., Über den Alexingehalt normaler und pathologischer menschlicher Blutsera. Zentralbl. f. Bakt. 1902. Bd. 32.
438. Uhlenhuth, Zur Lehre von der Unterscheidung verschiedener Eiweissarten mit Hilfe spezifischer Sera. Koch-Festschrift. Jena 1903.
439. Derselbe, Das biologische Verfahren zur Erkennung und Unterscheidung von Menschen- und Tierblut sowie anderer Eiweisssubstanzen und seine Anwendung in der forensischen Praxis. Jena 1905.
440. Derselbe, Ein Verfahren zur biologischen Unterscheidung von Blut verwandter Tiere. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 42.
441. Derselbe, Komplementablenkung und Bluteiweissdifferenzierung. Ebenda 1906. Nr. 31.
442. Vaughan, V. C., Further studies on the intracellular bacterial toxin. Bull. de l'Institut Pasteur 1905. Nr. 20.
443. Derselbe, The action of the intracellular poison of the colon bacillus. Journ. of Amer. med. Assoc. 1905.
444. Vedder, Journ. med. Res. 1903.
445. Verdier, L., Contribution à l'étude de la différentiation individuelle du sang humain. Thèse de Toulouse. 1906.
446. Volk, R., Über Bakteriohämolysine. Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 34.
447. Volk, R., und B. Lippschütz, Über Bakteriohämolysine. Wiener klin. Wochenschrift 1903. Nr. 50.
448. Ainley Walker, E. W., The composition of certain ferments considered in relation to the constitution of lysins. Proc. Physiol. Soc. Journ. of Physiol. 1906.
449. Wassermann, A., Über Agglutinine und Präzipitine. Zeitschr. f. Hyg. 1903. Bd. 42.
450. Derselbe, Experimentelle Beiträge zur Frage der aktiven Immunisierung des Menschen. Koch-Festschrift. Jena 1903.
451. Derselbe, Mode d'action et origine des substances actives des sérums préventifs et des sérums antitoxiques. 13. Intern. Kongr. f. Hyg. in Brüssel 1903.
452. Wassermann, A., und C. Bruck, Über den Einfluss der Bildung von Eiweisspräzipitinen auf die Dauer der passiven Immunität. Zeitschr. f. Hygiene. 1905. Bd. 50.
453. Dieselben, Ist die Komplementbildung beim Entstehen spezifischer Niederschläge eine mit der Präzipitierung zusammenhängende Erscheinung oder Ambozeptorwirkung? Med. Klinik 1905. Nr. 55.
454. Dieselben, Experimentelle Studien über die Wirkung von Tuberkelbazillenpräparaten auf den tuberkulös erkrankten Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 12.

455. Wassermann, A., C. Bruck und A. Neisser, Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 19.
456. Wassermann, A., und J. Citron, Über die Bildungsstätten der Typhusimmunkörper. Ein Beitrag zur Frage der lokalen Immunität der Gewebe. Zeitschr. f. Hyg. 1905.
457. Dieselben, Die lokale Immunität der Gewebe und ihre praktische Wichtigkeit. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 15.
458. Dieselben, Neuere experimentelle Beobachtungen über Nährstoffe. Verein für innere Med. zu Berlin. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 16 (Vereinsberichte).
459. Wassermann, A., und Ostertag, Über polyvalente (multipartiale) Sera mit besonderer Berücksichtigung der Immunität gegenüber den Erregern der Schweineseuche. Zeitschr. f. Hyg. 1904. Bd. 47.
460. Wechsberg, F., Zur Lehre von der natürlichen Immunität und über bakterizide Heilsera. Zeitschr. f. Hyg. 1902. Bd. 39.
461. Derselbe, Über die Wirkung bakterizider Immunsera. Wiener klin. Wochenschr. 1902. Nr. 13.
462. Derselbe, Weitere Untersuchungen über die Wirkung bakterizider Heilsera. Ebenda 1902. Nr. 28.
463. Derselbe, Zur Lehre von den antitoxischen Seris. Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 34.
464. Weil, E., und H. Nakajama, Über den Nachweis von Antituberkulin in tuberkulösen Geweben. Münchn. med. Wochenschr. 1906. Nr. 21.
465. Wendelstadt, Über die Wirkung von Glykogen auf hämolytische Vorgänge. Zentralbl. f. Bakt. 1903. Bd. 34.
466. Wessely, K., Auge und Immunität. Berl. Klinik 1903. Heft 182.
467. Widal, F., und P. Rostaine, Insuffisance d'antisensibilisatrice dans le sang des hémoglobinuriques. C. R. Soc. Biol. 1905. T. 58.
468. Dieselben, Sérothérapie préventive de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique. Ebenda 1905.
469. Dieselben, Sérothérapie préventive de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique. Différence des qualités du plasma dans l'hémoglobinurie paroxystique et dans certains cas d'hémoglobinurie paludéenne. Ebenda 1906.
470. Woelfel, A., Identification of alcohol-soluble hemolysine in blood serum. Journ. of infect. Dis. 1905.
471. Wolff, A., Beiträge zur Morphologie der Infektion und Immunität. Berl. klin Wochenschr. 1903. Nr. 17—19.
472. Derselbe, Untersuchung über einige Immunitätsfragen. Ebenda 1904. Nr. 42—44.
473. Wolze, E., Zur Hemmung der Hämolyse bei urämischen Zuständen. Zentralbl. f. innere Med. 1903. Nr. 27.
474. Zangger, H., Deutung der Eigenschaften und Wirkungsweisen der Immunkörper. Korresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte 1904. Nr. 3.
475. Derselbe, Über die Funktionen des Kolloidalzustandes bei den Immunkörperreaktionen. I. u. II. Teil. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 36 (Referate). Nr. 6—9. 1905.

Einleitung.

Der vorliegende Bericht schliesst sich an den an dieser Stelle im Jahre 1902 erstatteten Bericht über „die Hämolysine" (21) an und soll daher einen Überblick über die Fortschritte der letzten vier Jahre geben. Den wesentlichen Gegenstand der folgenden Ausführungen bilden die hämolytischen Wirkungen des Blutserums, welche zugleich als das Proto-

typ der durch Cytotoxine bedingten Immunitätserscheinungen gelten können. Daneben werde ich auch andersartige Hämolysine, insoweit sie zu den hämolytischen Stoffen des Blutserums Beziehung haben, im Zusammenhang mit diesen in den Bereich der Darstellung ziehen.

Die Grundlagen, welche von mir früher ausführlich behandelt worden sind, darf ich als bekannt voraussetzen und verweise in dieser Beziehung auf meinen vorangehenden Aufsatz in diesen Ergebnissen. Es sei aber gestattet, um eine Basis zur weiteren Entwickelung zu schaffen, das bis zum Jahre 1902 vorgelegene Tatsachenmaterial in einigen Leitsätzen kurz zu rekapitulieren.

1. Alle Cytotoxine des Blutserums, gleichgültig, ob sie normalerweise im Blute vorhanden oder immunisatorisch erzeugt sind, bestehen aus zwei Komponenten, dem stabileren Ambozeptor und dem in der Regel labilen Komplement.

2. Bei der immunisatorischen Erzeugung von Hämolysinen werden nur die Amboceptoren neu gebildet.

3. Die Spezifität der Ambozeptoren bezieht sich, wie diejenige aller Antikörper, nicht auf das empfindliche Element als solches im zoologischen oder morphologischen Sinne, sondern auf die als Rezeptoren bezeichneten Atomgruppierungen. Umgekehrt ist die Empfindlichkeit der Blutzellen gegenüber den Hämolysinen lediglich von der Anwesenheit geeigneter Rezeptoren abhängig.

4. Die Ambozeptoren sind durch zwei spezifische Atomgruppierungen charakterisiert, die cytophile Gruppe, durch die sie sich mit dem entsprechenden Rezeptor der Zelle verbinden, und die komplementophile Gruppe, mittelst deren sie sich mit dem Komplement vereinigen (Ambozeptortheorie von Ehrlich und Morgenroth).

5. Den Komplementen sind zwei Funktionsgruppen zu vindizieren, die haptophore, welche mit der komplementophilen Gruppe des Ambozeptors reagiert und die zymotoxische, welche die fermentähnliche lytische Wirkung ausübt.

6. Gelangen Hämolysine, welche von der Tierspezies A stammen, im Organismus eines Individuums der Spezies B zur Resorption, so wirken sie als Antigene[1]) d. h. sie geben zur Bildung von Antihämolysinen Anlass. Antihämolysine können Antikomplemente oder Antiambozeptoren sein.

1) Als Antigene werden nach dem Vorgang von L. Deutsch alle Antikörper auslösenden Stoffe bezeichnet.

I. Die komplexe Konstitution der Hämolysine.

Dass die immunisatorisch erzeugten Hämolysine ihre Funktion durch das Zusammenwirken zweier Substanzen — Ambozeptor und Komplement — vermitteln, ist bei dem analogen Verhalten der hämolytischen und bakteriziden Immunsera seit den grundlegenden Arbeiten Pfeiffers, Metchnikoffs und Bordets niemals ernstlich bezweifelt worden. Durch die von Ehrlich und Morgenroth demonstrierte isolierte Aufnahme des Amboceptors durch die Blutzellen aus dem aktiven Immunserum bei niedriger Temperatur ist zudem der zwingende Beweis für die komplexe Konstitution der Immunhämolysine erbracht worden.

Nicht so eklatant liegen die Verhältnisse bei den normalen Hämolysinen. Wenn auch der komplexe Bau in einer Reihe von Fällen mittelst der Kälte-Trennung nach dem Vorgang von Ehrlich und Morgenroth ohne weiteres zu demonstrieren ist, so gibt es doch viele Kombinationen, bei denen dieses Verfahren versagt oder doch nur eine partielle Trennung ermöglicht. Ausschlaggebend für den Verlauf ist die relative Avidität, mit der die beiden haptophoren Gruppen des Ambozeptors reagieren, wie dies von Ehrlich und Morgenroth schon in ihren ersten Arbeiten eingehend erörtert wurde. In denjenigen Fällen, in denen die Kältetrennung nicht gelang, konnte der Nachweis der Ambozeptoren stets auf dem Wege der Komplettierung des inaktivierten Serums durch andersartige, an sich die betreffenden Blutkörperchen nicht lösende Sera erbracht werden. Auf die eine oder andere Weise ist in allen einschlägigen Fällen — nur für das Aalserum steht die Beweisführung noch aus — die komplexe Konstitution der normalen Cytotoxine bestätigt worden, so auch von Flexner und Noguchi (117, 336) für das Serum von Kaltblütern und Schlangen[1]).

Man kann freilich einem von Gruber (152) erhobenen Einwand eine gewisse Berechtigung nicht absprechen. Es geht nämlich aus der gelungenen Komplettierung durch fremdartiges Serum, streng genommen, nur hervor, dass ein Ambozeptor im inaktivierten Serum vorhanden ist; daneben könnte aber im Serum ein einheitliches Alexin im Sinne von Buchner-Gruber vorhanden sein, das auf die gleiche Blutart hämolytisch wirkt und beim Inaktivieren des Serums zerstört wird.

---

[1]) Auf die Analogien, welche der Wirkungsmechanismus gewisser Fermente mit demjenigen der Cytotoxine des Blutserums aufweist, sei hier hingewiesen. Es hat sich bekanntlich herausgestellt, dass eine Reihe von Fermentwirkungen in ganz ähnlicher Weise wie die Hämolyse durch die Synergie zweier Komponenten entstehen (vergl. besonders die eingehenden Studien Delezennes über Enterokinase und Trypsin; siehe auch Korschun [185] und die neuere Arbeit von Ainley Walker [448]).

Indes sprechen eine Reihe von Erfahrungen, wie Sachs (400) ausgeführt hat, für die Wahrscheinlichkeit, dass, wenn ein Serum eine bestimmte Blutart löst und dasselbe Serum nach dem Inaktivieren durch Komplettierung mit fremdartigem Serum die gleiche hämolytische Eigenschaft wieder gewinnt, der derart nachgewiesene Ambozeptor auch die Hämolyse durch das aktive Serum vermittelt. Für diejenigen Kombinationen, in denen Gruber auf Grund dieses Einwandes die Beweisführung im Sinne der Ambozeptorentheorie bemängelt hat, ist es zudem auch gelungen, den Nachweis von Ambozeptoren in völlig einwandsfreier Weise zu führen.

Hierbei kamen einige methodisch neue Verfahren zur Anwendung. Man kann nämlich dann, wenn die Kältetrennung durch die geringe Avidität der normalen Ambozeptoren zur Zelle nicht gelingt, die Versuchsbedingungen durch einen kleinen Kunstgriff wesentlich günstiger gestalten, indem man das aktive Serum bei höherer Temperatur (37°) unter einer erhöhten Salzkonzentration des Mediums auf die Blutzellen wirken lässt. Dabei wird der Ambozeptor gebunden, die Verankerung des Komplements aber durch die antireaktive Funktion der Salze (Markl, Ehrlich und Sachs) verhindert. In den Abgüssen kann man dann, wenn das Volumen klein genug gewählt war, nach Verdünnen mit Wasser bis zur physiologischen Salzkonzentration die Komplemente für den artgleichen Ambozeptor nachweisen. Vorbedingung für die Verwendung dieser Methode ist natürlich, dass der Ambozeptor an und für sich bei 37° von den roten Blutkörperchen gebunden wird.

Nun enthalten aber die normalen Sera nicht so selten, wie es anfangs schien, Ambozeptoren, die auch bei 37° von den Blutkörperchen überhaupt nicht oder sehr schlecht aufgenommen werden und erst nach ihrer Vereinigung mit dem Komplement zur Verankerung gelangen (Ehrlich und Sachs, Sachs [400]). Man kann in solchen Fällen dennoch zu einer Komplettierung des inaktivierten Serums durch das artgleiche Serum gelangen. Einmal enthalten manche aktive Sera einen Überschuss an Komplement, so dass es gelingt, durch eine kleine, an und für sich wegen des zu geringen Ambozeptorgehaltes nicht mehr hämolytisch wirkende Serummenge den durch Inaktivieren isolierten Ambozeptor zu kompletieren. Es handelt sich hier im Prinzip um denselben Weg, den bereits P. Th. Müller durch eine künstlich erzielte einseitige Komplementvermehrung eingeschlagen hat. Noch günstigere Versuchsbedingungen können in vielen Fällen durch den Umstand erzielt werden, dass im fötalen Serum in der Regel die dem Serum des artgleichen erwachsenen Tieres zukommenden hämolytischen Wirkungen fehlen oder nur in sehr geringfügigem Grade in Erscheinung treten. Mit vergleichenden Untersuchungen über das Verhalten des fötalen und mütterlichen

Serums in bezug auf Hämolyse und Agglutination haben sich zahlreiche Autoren, von denen ich hier nur G. Müller (306), Resinelli (384), Halban, Schumacher (413), Halban und Landsteiner, Langer (224), Polano (376) nenne[1]), beschäftigt und übereinstimmend merklich geringere hämolytische, wie auch agglutinierende Wirkungen des fötalen Serums festgestellt. Über besonders eklatante Unterschiede berichten Marshall (273), Sachs (399) und Polano (376), die ein gänzliches Fehlen der im Serum Erwachsener enthaltenen hämolytischen Stoffe in verschiedenen Fällen nachgewiesen haben. Sachs und Polano haben, wie vor ihnen bereits Halban und Landsteiner als Grund des geringeren oder fehlenden hämolytischen Vermögens des fötalen Serums einen ausschliesslichen Mangel an Ambozeptoren erkannt und waren daher durch die Komplettierung des inaktivierten mütterlichen Serums durch fötales Serum in der Lage, den Nachweis der Ambozeptoren mittelst der artgleichen Komplemente zu führen.

So ist dem Einwande Grubers in allen von ihm herangezogenen Fällen begegnet worden, und die komplexe Konstitution der normalen Lysine des Serums kann heute wohl zu den gesicherten Tatsachen gerechnet werden. Wenn ihr Nachweis in einem Falle einmal nicht gelingt, so ist immer zu berücksichtigen, dass die Methodik trotz aller Erweiterungen doch ihre Grenzen hat, und man ist nicht berechtigt. aus dem negativen Ausfall von Versuchen einen positiven Schluss für die Einheitlichkeit des Lysins zu ziehen. Besonders lehrreich sind in dieser Hinsicht Mitteilungen von Hess und Römer (163) über Netzhaut-Stäbchenlysine im normalen Serum. Während es Hess und Römer nicht gelang, die Netzhautstäbchen durch die vereinte Wirkung von Rinder- und Meerschweinchenserum zur Auflösung zu bringen, konnten sie den Ambozepter des Rinderserums ohne weiteres in vitro zur lytischen Funktion bringen, wenn sie Rinderserum verwandten, welches vorher einige Zeit in der Meerschweinchenbauchhöhle belassen war. Die Kompletierung, die durch das aktive Serum nicht erzielt werden konnte, war also in der Bauchhöhle dennoch erfolgt, und man wird vielleicht auch bei hämolytischen Seris, wenn alle Mittel des Ambozeptornachweises scheitern, an analoge Versuche denken können. Im übrigen sei an die vielfachen Fehlerquellen, die den Nachweis der Ambozeptoren vereiteln können, erinnert, so insbesondere an die Komplementoidverstopfung, welche bei der Komplettierung des vorher an die Zelle gebundenen Ambozeptors zu berücksichtigen ist, und an die grössere Labilität der normalen Ambozeptoren. Durch eine Temperatur von 55° werden die komplementophilen Gruppen der normalen Ambozeptoren

---

[1]) Cf. auch das Sammelreferat von Heymann (165).

oft schon zerstört, so dass eine Komplettierung nicht mehr möglich ist. Diese Thermolabilität der normalen Ambozeptoren hat Moreschi (290) auch bei Untersuchung der Isohämolysine des Menschenserums beobachtet, deren komplexe Konstitution er einerseits durch die Kältetrennung, andererseits durch Komplettierung des bei 45—48° inaktivierten isolytischen Serums durch ein aktives nicht isolytisches Menschenserum nachweisen konnte. Es ist ein für die Anstellung solcher Versuche günstiger Umstand, dass mit der leichteren Zerstörbarkeit der Ambozeptoren in der Regel eine besonders starke Thermolabilität der Komplemente vergesellschaftet zu sein scheint, die in diesen Fällen erst die Isolierung des Ambozeptors durch thermische Einflüsse ermöglicht.

Ebenso wie die Hämolysine des Blutserums entfalten, wie die Untersuchungen der letzten Jahre gezeigt haben, auch eine Reihe tierischer Sekrete ihre hämolytische Funktion durch das Zusammenwirken von zwei Substanzen. Die Ambozeptornatur der Schlangengifte ist bereits durch Flexner und Noguchi (117) erwiesen worden. Während aber Flexner und Noguchi noch aktives Serum zur Aktivierung des an und für sich unwirksamen Schlangengiftes benutzten, wies Calmette (77) eine auffallend grosse Thermostabilität der aktivierenden Substanz im Serum nach, und Kyes (197) gelangte durch eine systematische Analyse, in der gezeigt wurde, dass der Aktivator kochbeständig, in Alkohol und Äther löslich ist, zu der wichtigen Entdeckung, dass der Aktivator des Schlangengiftes das Lezithin ist.

Damit ist zum ersten Male eine chemisch definierte Substanz aufgefunden, die im Sinne von Komplementen wirkt. Ebenso wie die Schlangengifte wirkt auch das Skorpionengift erst im Verein mit dem Lezithin hämolytisch (Kyes [198]), und nach den Untersuchungen von Briot (66) darf man annehmen, dass auch das hämolytische Prinzip des Trachinusgiftes in die gleiche Kategorie komplexer Hämolysine gehört.

Von Interesse ist dabei, dass bei vielen Blutarten schon der normale Lezithingehalt der Erythrozyten genügt, um die Komplettierung der Schlangengiftambozeptoren herbeizuführen. Solche Blutarten werden demgemäss durch Schlangengift allein gelöst, und man könnte versucht sein, hier ein einheitliches Hämolysin im Schlangengift anzunehmen. Kyes und Sachs (201) haben aber den Nachweis geführt, dass es sich in diesen Fällen um eine endozelluläre Komplettierung handelt, die eben durch das Lezithin der roten Blutkörperchen bedingt ist. Man kann daher bei der analogen Funktion des Lezithins und der Serumkomplemente von Endokomplementen sprechen. Diese Lezithin-Endokomplemente sind in allen Blutarten vorhanden. Jedoch weist die Disponibilität des Lezithins, das ja in den Blutzellen nicht im freien Zustande vorhanden, sondern an andere Substanzen gebunden ist, so erhebliche Variationen bei den verschiedenen Blutarten auf, dass bei einer Reihe von Blutarten das Lezithin den Ambozeptoren des Schlangengiftes nicht zur Verfügung steht und diese Blutarten dem Schlangengift gegenüber immun erscheinen. Fügt man aber Lezithin hinzu, so fallen auch sie der kombinierten Wirkung des Schlangengiftes und Lezithins anheim.

Bevor wir die Besprechung der komplexen Konstitution der Hämo- und Cytotoxine verlassen, müssen wir uns noch mit der Frage beschäftigen, welche Rolle die Agglutination bei dem Vorgang der Hämolyse spielt. Während wohl die überwiegende Mehrzahl der Autoren mit Ehrlich und Morgenroth der Ansicht ist, dass Agglutinine und Ambozeptoren differente Substanzen sind, nimmt bekanntlich vor allem von Baumgarten (42—44) die Identität an und betrachtet den

Vorgang der Agglutination als eine Vorstufe der Hämolyse. Nun sind die zahlreichen Beobachtungen, welche gezeigt haben, dass agglutinierende und cytotoxische (bakterizide) Wirkungen der Sera nicht parallel verlaufen, durchaus noch nicht beweisend für die Verschiedenheit von Agglutinin und Ambozeptor als Träger der beiden Funktionen. Man könnte sich, wie Wassermann (449) ausgeführt hat, gut vorstellen, dass der Ambozeptor neben der haptophoren Gruppe und dem komplementophilen Apparat noch eine agglutinophore Gruppe besitzt. Diese Auffassung würde in der Tat auch Berichte erklären, nach denen lange Zeit aufbewahrtes Immunserum seinen bakteriziden Titer erhalten hat, während die Agglinationskraft ganz oder erheblich geschwunden ist (Mertens (282), Bassenge und Rimpau). Denn, da wir aus den Untersuchungen von Eisenberg und Volk, sowie Wassermann wissen, dass die Agglutinine unschwer Modifikationen erleiden, welche durch Verlust der agglutinophoren Gruppe zu Agglutinoiden führen, so spricht ein einseitiger Schwund der agglutinierenden Kraft noch nicht gegen die Identität der beiden Substanzen. Beweisend sind alle diese Versuche nur für die Verschiedenheit der agglutinophoren und komplementophilen Gruppe. Es wird aber nach dem Gesagten zur Entscheidung der Frage festzustellen notwendig sein, ob Agglutinin und Ambozeptor dieselbe oder verschiedene cytophile Gruppen besitzen. Von dieser Erwägung ausgehend, hat von Baumgarten (43) versucht, die Rezeptoren der Blutkörperchen mit inaktivierten Agglutininen (Agglutinoiden) zu verstopfen, da dann bei nachträglich zugefügtem Ambozeptor, wenn eine Identität der cytophilen Gruppen bestünde, die Hämolyse ausbleiben müsste. Die Versuche führten jedoch nicht zu eindeutigen Ergebnissen.

Aussichtsvoller erscheint es von vornherein, das zur Immunisierung dienende Ausgangsmaterial auf künstlichem Wege zu verändern in der Absicht, die Rezeptorentypen, vorausgesetzt, dass Agglutinin- und Ambozeptor-bindende Rezeptoren different sind, voneinander zu isolieren oder sie wenigstens quantitativ so verschiedenartig zu beeinflussen, dass eine erhebliche Differenz im Immunisierungseffekt resultiert. In dieser Hinsicht sind zunächst die Versuche von Dubois (100) zu erwähnen, der zeigte, dass Hühnerblut nach vorangegangener Erhitzung auf 115° im Kaninchenorganismus ausschliesslich die Bildung von Agglutininen veranlasst, während bei Immunisierung mit intaktem Hühnerblut Agglutinine und Ambozeptoren entstehen. Ganz analoge Resultate erzielte Defalle (85) bei Immunisierung mit Bakterien, die im Autoklaven auf 115° erhitzt waren.

v. Baumgarten (43) hat allerdings gegen die Deutung der Versuche von Dubois im Sinne einer Differenzierung von Agglutinin und Ambozeptor eingewandt, dass nach seinen Erfahrungen bereits normales Kaninchenserum Hühnerblutkörperchen

löst, ohne sie zu agglutinieren, dass aber das inaktivierte Serum agglutinierend wirkt. Wenn nun in Dubois' Versuchen die Hämolysine im Serum der mit den erhitzten Blutkörperchen vorbehandelten Kaninchen überhaupt fehlen, so wäre nach v. Baumgarten zunächst die Unterdrückung der normalen hämolytischen Kraft einer Erklärung bedürftig und wohl auf eine Komplementablenkung zurückzuführen, während das Vorhandensein der agglutinierenden Wirkung auf die normalen Agglutinine, die bei Gegenwart von aktivem Hämolysin latent bleiben, bezogen werden könnte. Indes scheint doch bereits die weitgehende Übereinstimmung der an Blutkörperchen und Bakterien (Defalle) erhaltenen Resultate dafür zu sprechen, dass es sich nicht um zufällige Komplikationen, sondern um eine differente Resistenz der agglutinogenen[1]) und lysinogenen[1]) Gruppen handelt.

Zu einer Differenzierung der Agglutinogene von den Lysinogenen gelangte auch Schütze (411), der bei Immunisierung mit einer von Brieger (63) nach einem besonderen Verfahren aus Typhusbazillen isolierten Substanz nur Agglutinine, keine Bakteriolysine erhielt. Über ähnliche Resultate berichten M. Neisser und Shiga (331). Während sie bei Immunierung mit keimfreien Filtraten (freien Rezeptoren) der bei 60° abgetöten Typhusbazillen ein Serum erhielten, das stark agglutinierend und bakterizid wirkte, wies das Serum von Kaninchen, die mit Filtraten von bei 75° abgetöteten Bazillen vorbehandelt waren, einen sogar noch etwas höheren Agglutinationstiter auf, wirkte aber mindestens 10 mal schwächer bakterizid. Auch diese Versuche zeigen also die höhere Stabilität der agglutinogenen Gruppen. Endlich hat Wassermann (449) aus Filtraten von Pyocyaneusbazillen die Agglutinogene mit Hilfe agglutinierenden Serums ausgefällt und auf diese Weise ein Zentrifugat erhalten, das in der gleichen Weise, wie das native Pyocyaneusfiltrat Ambozeptoren zu erzeugen befähigt war, aber Agglutinine nicht wesentlich mehr zu bilden vermochte. Auch gegen die Beweiskraft dieser Versuche hat von Baumgarten (43) Einwände erhoben, die mit der Möglichkeit rechnen, dass die Prüfung auf bakterizide Substanzen im Meerschweinchenperitoneum (Pfeiffersche Reaktion) weit empfindlicher sein könnte, als die Agglutinationsprobe in vitro. Indes zeigen die oben angeführten Erfahrungen, dass die Differenzierung auch im umgekehrten Sinne erfolgen kann. Auch gelingt es durch ein andersartiges Verfahren, Abtötung der Bakterien durch Chloroform, wie Friedberger und Moreschi (132) gezeigt haben, die lysinogenen und agglutinogenen Gruppen zu differenzieren, indem bei diesem Vorgang die Lysinogene nur unbedeutend geschädigt, die Agglutinogene aber unwirksam werden.

Durch eine räumliche Trennung von Agglutinin und Ambozeptor hat Sachs (400) die Frage zu entscheiden versucht. Da einige normale Ambozeptoren, wie schon erwähnt, eine so schwache Avidität zur Zelle besitzen, dass sie sogar bei 37° nicht gebunden werden, geschweige denn

---

1) Als „agglutinogene" und „lysinogene" Gruppen werden diejenigen Rezeptoren bezeichnet, welche die Produktion der Agglutinine resp. Lysine (Ambozeptoren) bewirken.

bei 0°, so kann man im geeigneten Fall zu einer direkten Trennung von Ambozeptoren und Agglutininen gelangen. Dabei kommt noch der Umstand zu statten, dass die Bindung der Agglutinine, wie zuerst Landsteiner (211, 212) gezeigt hat, bei 0° vollständiger erfolgt. Wenn auch, wie von Baumgarten (43) bemerkt, eine geringe Abnahme der lytischen Wirkung bei der Absorption eintritt, so ist sie doch, wenigstens in meinen Versuchen, so minimal, dass man bei dem quantitiven Verlust der makroskopisch[1]) sichtbaren agglutinierenden Wirkung wohl von einer Trennung zu sprechen berechtigt ist, zumal die agglutinierende Wirkung im nativen Serum die lytische erheblich übertraf. Die jedenfalls absolute Inversion dieses Verhältnisses nach der Absorption scheint mir auch gegen den weiteren Einwand von Baumgartens zu sprechen, dass agglutinierende und hämolytische Wirkung in gleicher Weise abgenommen haben könnten, die Hämolyse aber eine empfindlichere Reaktion als die Agglutination ist.

In analoger Weise wie Sachs hat auch A. Klein (181) in einem analogen Fall Ambozeptoren und Agglutinine getrennt. Die von ihm behandelte Frage, ob die Hämolyse auch dann in Erscheinung tritt, wenn die Agglutinine aus beiden zur Anwendung kommenden Seris (Ambozeptor und Komplement) vollständig entfernt sind, konnte allerdings nicht entschieden werden, weil das komplettierende Serum nach der Entfernung der Agglutinine auch seine komplettierende Wirkung verloren hatte. Es steht aber hierbei, wie Browning (67) gezeigt hat, der Komplementschwund mit dem Vorgange der Agglutination in keinem kausalen Zusammenhang, vielmehr handelt es sich offenbar um eine Bindung des Komplements durch Vermittelung von Ambozeptoren, welche das artgleiche Komplement zu verankern vermögen, ohne dabei zur hämolytischen Wirkung zu gelangen („nichtdominante“ Komplemente).

Immerhin scheinen nach neueren Untersuchungen auch manche Agglutinationsvorgänge durch das Zusammenwirken von zwei Faktoren bedingt zu sein. Schon Bail ist zu einer solchen Vorstellung über den Bau der Agglutinine gelangt. Er benannte den thermostabilen Anteil „Agglutinophor“, den thermolabilen „Hemiagglutinin“; indes erscheinen die vorliegenden Beweise für diese Anschauung nicht zwingend, wenn auch die Differenzierung zweier Gruppen (agglutinophoren und haptophoren) im Agglutinin und die Existenz von Agglutinoiden, welche den Bailschen Agglutinophoren entsprechen, nicht zu be-

[1]) v. Baumgarten (43) fand in seinen Versuchen bei mikroskopischer Untersuchung stets noch einen Rest agglutinierender Wirkung im Abguss.

zweifeln ist[1]). Von Baumgarten (43, 44) vertritt den Standpunkt, dass die eigentliche Agglutinationswirkung der Sera ebenso wie die hämolytische bereits beim Erwärmen auf 55° schwindet. Nach seinen mikroskopischen Untersuchungen wird durch das derart inaktivierte Serum eine typische Agglutination nicht mehr bewirkt, sondern nur eine Gruppen- und Haufenbildung, die er als „Agglomeration" bezeichnet. Die volle Agglutininwirkung soll erst wieder nach Zusatz geeigneten normalen Serums eintreten und dann der Hämolyse vorangehen. Dass es sicherlich Fälle gibt, in denen das Zusammenwirken zweier Komponenten bei der Agglutination auch bei makroskopischer Beobachtung zweifellos erwiesen ist, haben die Untersuchungen von Muir und Browning (321) gezeigt, die nachweisen konnten, dass die agglutinierende Fähigkeit gewisser Immunsera durch den Zusatz eines weder agglutinierenden, noch den betreffenden Ambozeptor unter den gewählten Versuchsbedingungen komplettierenden aktiven Serums ganz erheblich gesteigert werden kann. Es ist aber hierbei besonders zu bemerken, dass in diesen von Muir und Browning beschriebenen Fällen Hämolyse überhaupt nicht stattfand, obwohl ein bei geeigneter Komplettierung hämolytisch wirksamer Ambozeptor und eine zweite thermolabile Komponente vorhanden waren.

Jedenfalls gehören derartige Befunde zu den Ausnahmen und, was die Frage der Identität von Ambozeptor und Agglutinin anlangt, so müsste auch bei einem eventuell komplexen Bau der Agglutinine der Nachweis für die Identität erst erbracht werden. Indessen scheinen die Ergebnisse der experimentellen Forschung doch immer mehr dafür zu sprechen, dass Agglutinine und Ambozeptoren differente und voneinander unabhängige Substanzen sind. Das zeigt sich nicht nur in den die Hämotoxine und Bakteriotoxine betreffenden Befunden, sondern auch in Untersuchungen über andere cytotoxische Wirkungen des Blutserums. So haben Hess und Römer (163) jüngst sowohl in immunisatorisch hergestellten als auch in normalen Seris, welche auf Netzhautstäbchen agglutinierend und lytisch wirkten, Ambozeptoren und Agglutinine dadurch trennen können, dass die Sera bei Berührung mit frischer Stäbchenaufschwemmung unter geeigneten Bedingungen die lytische Fähigkeit einbüssten, die agglutinierende Wirkung aber behielten. Von besonderem Interesse erscheint ein zweites von Hess und Römer ermitteltes Verfahren zur Trennung normaler Stäbchenlysine und Agglutinine, welches darin besteht, dass die agglutinierenden Eigenschaften durch länger

---

1) Näheres über den Bau der Agglutinine etc. siehe bei R. Paltauf (18). Vergl. auch die neueren Untersuchungen von Eisenberg (108) über den Mechanismus der Agglutination.

dauernden Kontakt des Serums mit der lebenden Bauchhöhle vollständig aufgehoben wurden.

II. Die immunisatorische Erzeugung der Hämolysine.

Obwohl, wie wir gesehen haben, bei jeder hämolytischen oder cytotoxischen Wirkung des Blutserums zwei Substanzen — Ambozeptor und Komplement — beteiligt sind, so bezieht sich die bei der Immunisierung entstehende Neubildung doch lediglich auf die eine Komponente, den Ambozeptor. Die Ambozeptoren sind als die spezifischen Antikörper der Zellrezeptoren anzusehen und stellen nach der Rezeptorentheorie Ehrlichs Rezeptoren dritter Ordnung dar.

Die Möglichkeit, immunisatorisch spezifische Ambozeptoren zu erzeugen, ist in der Tierreihe weit verbreitet und erstreckt sich nach den Untersuchungen Noguchis (338) auch auf gewisse Kaltblüter (Schildkröten). Nach den Untersuchungen von Kreidl und Mandl (193) besitzt auch bereits der fötale Organismus in der letzten Zeit des intrauterinen Lebens die Fähigkeit der Hämolysinproduktion.

Ebenso ist die Fähigkeit, die Bildung von Hämolysinen auszulösen, wohl allen Blutarten eigen; so hat Szczawinska (431) auch durch Injektion des Blutes von Wirbellosen (Krebsen) Hämolysine erzeugt. Die Erzeugung von Hämolysinen durch Einverleibung kernhaltiger Blutzellen ist gleichfalls durch die früheren Untersuchungen Bordets, von Dungerns und Krompechers bekannt. Jedoch wird nach neueren Versuchen Landaus (210) durch spezifisch hämolytische Sera für Frosch- und Schildkrötenblut nur das Protoplasma zerstört; die Kerne sollen dagegen unversehrt bleiben, entgegen den Angaben Krompechers.

Die Einverleibung des fremden Blutes in den Organismus kann subkutan, peritoneal oder intravenös erfolgen, und auch bei Einführung des Blutes per os werden, wie Gareis (142), Bertarelli (51), in Bestätigung früherer Angaben Métalnikoffs gefunden haben, Hämolysine gebildet. Über das Schicksal fremdartiger Blutkörperchen im Organismus hat Sachs (398) Untersuchungen angestellt, in Analogie zu den bereits vorhergehenden Ermittelungen von Dungerns (6) über das Verbleiben präzipitabler Substanz in fremdem Tierkörper. Bei intravenöser Injektion ist man durch Verwendung spezifischer Hämolysine in der Lage, die fremden in der Blutbahn kreisenden Blutkörperchen ohne weiteres zu differenzieren, und man kann sich dann davon überzeugen, dass das eingeführte Blut relativ lange, durchschnittlich 2 bis 3 Tage, erhalten bleibt und dann in seiner Hauptmenge kritisch unter starker, kurz dauernder Hämoglobinurie der Versuchstiere schwindet.

Dabei zeigte es sich, dass das erste Auftreten von freiem Ambozeptor im Serum mit dem Verschwinden des eingeführten Blutes in engstem Zusammenhang steht, also etwa nach 2½—3 Tagen in Bestätigung früherer Untersuchungen Bullochs zu konstatieren ist.

Weitere Untersuchungen über das erste Auftreten der Hämolysine rühren von Lüdke (250) her und bestätigen die Beobachtungen von Bulloch und Sachs. Bei subkutaner Injektion beträgt die Inkubationszeit im Durchschnitt 7—8 Tage, bei intraperitonealer Einverleibung dauert es 4—6 Tage bis zum ersten Nachweis der Ambozeptoren im Serum. Die Menge des injizierten Blutes ist auf die Inkubationszeit ohne wesentlichen Einfluss (Sachs [398]), und es ist erstaunlich, wie geringe Blutmengen zur Erzeugung hämolytischer Ambozeptoren genügen. So konnte Sachs (398) noch durch intravenöse Injektion von 0,125 ccm Ochsenblut beim Kaninchen Hämolysine erzeugen. Friedberger und Dorner (131) berichten sogar über gelungene Hämolysinerzeugung bei Injektion einer Erythrozytenmenge von 1—½ mg einer 5% Blutaufschwemmung (s. auch Lüdke [250, 255]). Bei dieser enormen Feinheit der Reaktion dachten die Autoren sogar an die Möglichkeit auf immunisatorischem Wege den Nachweis von Menschenblut in der gerichtlichen Praxis zu führen. Die diesbezüglichen Versuche scheiterten aber vorläufig an dem Umstand, dass die Erzeugung hämolytischer Ambozeptoren durch minimale Blutmengen beim Menschenblut nicht gelang.

Dass es auch bei Bakterien gelingt, durch Verwendung minimaler Dosen ($^{1}/_{1000}$ Öse Cholera) Antikörper zu erzeugen, war bereits durch Friedberger (125) festgestellt.

Was den Ort der Ambozeptorenbildung anlangt, so muss man wohl annehmen, dass die wesentlichsten Bildungsstätten die blutbildenden Organe darstellen, wie sich dies wenigstens für die bakteriolytischen Ambozeptoren aus den Untersuchungen von Pfeiffer und Marx, Wassermann, Deutsch ergeben hat. Ebenso konnte Levaditi (234) die Antikörper der Hühnerseptikämiespirillen zuerst in den hämatopoetischen Organen nachweisen, und ausserdem im Netz. Da sich im Netz bei den intraperitoneal geimpften Tieren die Leukozyten ansiedeln, gelangt Levaditi (234) zu dem Schluss, dass die Leukozyten als die wesentliche Bildungsstätte der Antikörper betrachtet werden müssen.

Aus gleichen Gründen schliessen Kraus und Levaditi (188), dass die Präzipitine von den Leukozyten gebildet werden; Kraus und Schiffmann (192) glauben die Bildungsstätte der Präpzipitine und Bakterienagglutinine in der Blutbahn suchen zu müssen.

Von verschiedenen Seiten ist auch versucht worden, durch Ausschaltung gewisser Organe die Frage nach der Antikörperbildungsstätte zur Entscheidung zu bringen. So hat Jakuschewitsch (173) die

Wirkung der Milzexstirpation auf die immunisatorische Erzeugung von Hämolysinen untersucht und gefunden, dass die Hämolysinbildung nicht an die Anwesenheit der Milz gebunden ist [1]). Brezina (62) hat das gleiche Ziel dadurch zu erreichen gesucht, dass er den Versuchstieren spezifisch leukotoxische Sera injizierte, um die hämatopoetischen Organe zu schädigen. Es ergab sich, dass die Agglutininbildung herabgesetzt wurde, wogegen in der Hämolysinbildung keine Unterschiede festgestellt werden konnten. Es zeigen schon die erwähnten Erfahrungen, dass es wohl nicht angängig ist, die Produktion der Ambozeptoren, wie der Antikörper überhaupt in ein bestimmtes Organ zu verlegen. Sick (420) konnte nach Immunisierung mit Blut in den Presssäften einer Reihe von Organen, nicht nur der hämatopoetischen, Hämagglutinine nachweisen, in höherer Konzentration als dass sie auf den Blutgehalt der Organe bezogen werden konnten, was für einen weitverbreiteten Entstehungsort der Hämagglutinine sprechen würde. Man kann aber als wichtigste Stätte im allgemeinen wohl die hämatopoetischen Organe in ihrer Gesamtheit ansehen. Indes scheint es nach neueren Erfahrungen, dass die Fähigkeit der Antikörperbildung den verschiedensten Organzellen zukommt. So haben Wassermann und Citron (456) bei intrapleuraler oder intraperitonealer Injektion von Typhusbazillen zuerst im Pleura- resp. Peritonealexsudat die Antikörper nachweisen können und ebenso lokale Antikörperbildung durch die Bindegewebszellen beobachtet.

In analoger Weise hat Römer (20) in dem mit Abrin immunisierten Auge zuerst die Antikörperbildung beobachtet und v. Dungern (6) einen besonders eklatanten Fall einer lokalen Produktion von Präzipitinen beschrieben. Injizierte er Majaplasma in die vordere Augenkammer der einen Seite, so enthielt nach einer gewissen Zeit nur das Kammerwasser dieses Auges Präzipitine, während das anderseitige Kammerwasser und das Blutserum noch frei waren.

Die praktische Bedeutung der lokalen Antikörperproduktion und der damit in engstem Zusammenhange stehenden lokalen Immunität am Orte der Infektion haben Wassermann und Citron (457) eingehend erörtert, und P. Th. Müller (309) hat die Möglichkeit diskutiert, dass bei der natürlichen Immunität die Infektionserreger durch die infolge lokaler Schnellimmunisierung auftretenden Antikörper unschädlich gemacht werden. Übereinstimmend geht aus allen Erfahrungen hervor, dass der Sitz der Antikörperbildung in den Zellen des Organismus gelegen ist, wie es den durch die Seitenkettentheorie gegebenen Vorstellungen entpricht. Als Vorbedingung der Antikörpersekretion ist eben notwendig,

---

[1]) L. Deutsch fand bekanntlich bereits im Jahre 1899 (Annales de l'Institut Pasteur 1899), dass zwar splenektomierte Tiere Typhusschutzstoffe in normaler Menge produzieren, dass aber deren Bildung bedeutend herabgesetzt wird, wenn die Splenektomie erst drei bis vier Tage nach der Schutzimpfung ausgeführt wird.

dass die Antigene von den entsprechenden Zellrezeptoren gebunden werden, welch letztere dann im Überschuss regeneriert und als spezifische Antikörper in die Säfte sezerniert werden.

Es scheint nach neueren Erfahrungen, dass ausser der Verankerung der Antigene an die Zellrezeptoren für den Eintritt der Antikörpersekretion noch ein bestimmter Reiz notwendig ist, den Wassermann (451) „Bindungsreiz" bezeichnet. So erscheint Pfeiffer (364) das Missverhältnis zwischen Ursache und Wirkung bei der Entstehung der Antikörper besonders der cytotoxischen unter Zuhilfenahme des Reizbegriffes am leichtesten verständlich.

Auch v. Dungern (6) ist auf Grund seiner Beobachtungen bei der Präzipitinbildung geneigt, die einfache Ausserfunktionsstellung der Rezeptoren nicht als eine genügende Erklärung der Antikörperbildung anzusehen. Ferner hat Wassermann (451) in gemeinsam mit Strong (427, 428) angestellten Versuchen festgestellt, dass autolysierte Bakterien eine viel stärkere Antikörperproduktion hervorrufen, als lebende, was er darauf zurückführt, dass im ersten Falle auf einmal eine grosse Menge freier Rezeptoren in den Organismus gelangen, während sie im letzteren erst allmählich in Freiheit gesetzt werden. Der Begriff des Bindungsreizes deckt sich also gewissermassen mit dem von Ehrlich und Morgenroth gebrauchten Ausdruck „Ictus immunisatorius", wie Wassermann in diesem Zusammenhange hervorhebt. Auch haben Ehrlich und Morgenroth zur Erklärung der von ihnen beobachteten Entstehung von Autoantikomplementen nach Injektion fremdartigen Serums angenommen, dass das fremde Komplement zwar dieselbe haptophore Gruppe wie das arteigene besitzt, aber durch seine übrige differente Konstitution einen nicht adäquaten Reiz auf die Zelle ausübt und daher Bildung von Antikomplementen verursacht[1]).

Als hierher gehörig sei erwähnt, dass Bruck (69, 70) bei Immunisierung mit völlig atoxischen Tetanustoxoiden keine Antitoxine erzeugen konnte, während nach Injektion einer stark toxoidhaltigen Giftlösung, die aber noch eine geringe Toxizität bewahrt hat, der Nachweis von Antikörpern gelang.

Erwähnt sei endlich, dass Landsteiner und Jagič (216) die lebende Zellsubstanz als ein bewegliches, im Gleichgewicht befindliches System auffassen und die Ursache der Antikörperproduktion darin gelegen sehen, dass gewisse Teile dieses Systems durch die Antigene ausgeschaltet werden und so eine Störung des Gleichgewichtes verursacht

---

[1]) Diese Erklärung für die Entstehung von Autoantikomplementen wird zwar durch die neueren Forschungen über die Antikomplemente (s. später) hinfällig; sie zeigt aber, dass auch bereits von Ehrlich dem Reize eine Bedeutung für die Antikörperproduktion zugesprochen worden ist.

wird. Im Prinzip deckt sich diese Anschauung mit der Seitenkettentheorie, insofern sie der Antikörperbildung den Charakter einer zellulären Sekretion, verursacht durch einen Defekt zuschreibt.

Jedenfalls ergibt sich übereinstimmend, dass der Vorgang der Antikörperbildungin der Zelle gelegen ist und den Ausdruck einer vitalen Zelltätigkeit darstellt. Dem entspricht es auch, dass es auf mannigfache Art gelingt, die Antikörperproduktion durch nicht spezifische Eingriffe zu beeinflussen. So haben Friedberger und Dorner (131) den Einfluss des Aderlasses auf die Intensität der Bildung hämolytischer Ambozeptoren beim Kaninchen untersucht und gefunden, dass Aderlässe in nicht zu beträchtlicher Höhe die Intensität beträchtlich steigern. Nach Lüdke (250, 255) nimmt auch bei starken Aderlässen der Hämolysingehalt im Blute immunisierter Tiere nicht ab oder wird rasch regeneriert. Fortgesetzte Aderlässe sollen hingegen eine Abnahme der hämolytischen Wirkung zur Folge haben, wie auch Nahrungsentziehung — nach Lüdke — das gleiche bedingt. Nach Abbott und Bergey (26) bewirkt Alkohol eine Verminderung der Ambozeptorenbildung.

Wenn auch die Beeinflussung der Antikörperbildung durch pharmakologische Agentien oder Stoffwechselalterationen bei den Hämolysinen nicht weiter untersucht ist, so liegen doch über die entsprechenden Verhältnisse bei der Erzeugung von Bakterienantikörpern eine Reihe von Arbeiten der letzten Jahre vor. So untersuchte Friedberger (126) den Einfluss des Alkohols auf die Choleraambozeptorenbildung beim Kaninchen und gelangte zu dem Ergebnis, dass eine einmalige berauschende Dosis von Alkohol die Antikörperproduktion steigert, während eine längere Zeit fortgesetzte Darreichung von Alkohol den entgegengesetzten Effekt hat[1]). Man kann, wie Friedberger hervorhebt, in diesen Feststellungen, die übrigens durch C. Fränkel (124) bestätigt wurden, eine experimentelle Basis für die klinische Erfahrung erblicken, dass Alkohol die Infektionskrankheiten günstig beeinflusst, andererseits aber Säufer zur Zeit von Epidemien besonders disponiert erscheinen. Ebenso stellte P. Th. Müller (311, 312) fest, dass schon durch wenige Tage fortgesetzte Behandlung mit grossen Alkoholdosen die Produktion der Agglutinine wesentlich beeinträchtigt wird. Müller (312) hat auch den Einfluss einer Reihe anderer künstlicher Alterationen auf die immunisatorische Erzeugung der Agglutinine untersucht. Danach hat sich gezeigt, dass Nahrungsentziehung, resp. die Art der Ernährung von Bedeutung sind, dass jedoch die Richtung des Einflusses auch von der eingeführten Bakterienspezies abhängig ist. Ebenso wirkte der Phloridzindiabetes nur bei gewissen Bakterienarten hemmend auf die Antikörperproduktion. Vorbehandlung mit Aleuronat hatte eine Verminderung, Vorbehandlung mit Hetol dagegen eine nicht unbeträchtliche Steigerung der Agglutininproduktion zur Folge.

Durch Einwirkung höherer Temperatur wurde — gleichfalls nach Versuchen Müllers (314) — die Agglutininproduktion nicht beeinflusst; Röntgenbestrahlung hatte einen gewissen Einfluss im Sinne einer Steigerung.

Wenn auch die vorliegenden Erfahrungen noch spärlich und weiteren Studiums bedürftig sind, so zeigen sie doch bereits, dass es gelingt, durch pharmakologische Agentien oder Änderungen des Stoff-

---

[1]) In Übereinstimmung mit den analogen Versuchen von Abbott und Bergey (26), welche die hämolytischen Ambozeptoren betreffen.

wechsels die Antikörperproduktion im positiven oder negativen Sinne zu beeinflussen, wie das ja nach den Anschauungen der Ehrlichschen Rezeptorentheorie, welche die Erzeugung der Antikörper vom Standpunkte einer zellulären Sekretion auffasst und sie mit der Physiologie des Stoffwechsels in engstem Zusammenhang bringt, von vornherein zu erwarten ist (vergl. auch Lüdke [252]). Die Untersuchungen der letzten Jahre haben auch experimentelle Belege dafür gebracht, dass die einmalige Immunisierung dauernde Veränderungen in den Antikörper bildenden Organen zurücklässt. Es sind hier an erster Stelle die Untersuchungen von Dungerns (6) zu nennen, denen zufolge nach einmaliger Immunisierung mit artfremdem Eiweiss und vollständigem Verschwinden der Präzipitine aus dem Blute bei einer erneuten Eiweissinjektion die Inkubationszeit erheblich abgekürzt ist. Cole (82) erhob unter Wassermanns Leitung entsprechende Befunde bei Immunisierung von Kaninchen mit Typhusbazillen. Waren die Tiere schon einmal vorbehandelt, so genügten bereits Dosen, die bei normalen Tieren gar keine Reaktion hervorrufen, zur Agglutininbildung. Von Interesse erscheinen auch die Berichte von Dieudonné (93) und Rostoski (394), denen es gelang, durch nicht spezifische Agentien (Hetol und Pilokarpin) eine Agglutininproduktion nach Verschwinden der vorher durch spezifische Immunisierung erzeugten Agglutinine aus dem Blute anzuregen [1]).

Obermayer und Pick (348) beobachteten in analoger Weise erneute Präzipitinbildung nach Injektion von Pepton.

Man wird für die Bildung der Ambozeptoren die gleichen Verhältnisse wie bei der Bildung der übrigen Antikörper annehmen müssen und kann nach der Seitenkettentheorie den ganzen Vorgang in drei Phasen zerlegen, eine erste Phase, in der die haptophore Gruppe (der Rezeptor der Blutzelle) an den jetzt noch als Rezeptor III. Ordnung an der Zelle sitzenden Ambozeptor gebunden wird, eine zweite Phase, in der die Neubildung der Ambozeptoren stattfindet, und eine dritte Phase, in der die Ambozeptoren sezerniert werden und ins Blut gelangen. Bei der Antitoxinbildung hat Bruck (70) die entsprechenden drei Stadien eingehend untersucht und sie auf experimenteller Basis differenziert.

Da das die Ambozeptoren auslösende Antigen einzig und allein der von Ehrlich und Morgenroth als „Rezeptor" bezeichnete Zellbestandteil ist, so wird man natürlich durch Immunisierung mit solchen Stoffen, welche die gleichen Rezeptoren enthalten, die nämlichen Ambozeptoren erhalten können. So erklärt sich die gelungene Erzeugung von Hämolysinen mit zellfreiem Serum (von Dungern, Tchistovitsch, Morgenroth [298]), die inzwischen auch P. Th.

---

[1]) Vergl. auch Funck (141).

Müller (307) bestätigt hat[1]), und die zuerst von Schattenfroh (409) entdeckte Möglichkeit, durch Harninjektion hämolytische Ambozeptoren zu gewinnen. Über die Erzeugung von Agglutininen und Hämolysinen durch Harninjektion berichten auch Cler und Quadrone (81). Sie haben auch bei Verwendung von Harn der gleichen Spezies Iso-Antikörper erzielt, dagegen Autolysine oder -Agglutinine bei Injektion des eigenen Harns nicht erhalten. Ebenso haben Ruffer und Crendiropoulo (395, 396) durch Injektion von Menschenharn Hämolysine erzeugt. Dieses Vorkommen von Rezeptoren in den Körperflüssigkeiten, die mit gewissen Zellrezeptoren identisch sind, weist darauf hin, dass die Rezeptoren nicht streng an die lebende Zelle gebunden sind, sondern je nach dem Stande des Stoffwechsels auch frei existieren können.

Die künstliche Darstellung freier Rezeptoren ist ein Gebiet, das neben dem hohen wissenschaftlichen Interesse auch eine grosse praktische Bedeutung besitzt für die unschädliche aktive Immunisierung gegen die Erreger der Infektionskrankheiten. Jedoch ist dem praktischen Bedürfnis genügt mit der Gewinnung unschädlicher Stoffe aus den pathogenen Mikroorganismen, wie dies Neisser und Shiga (331, 419) bei Typhus- und Dysenteriebazillen gelungen ist[2]) (vergl. auch Brieger (63) und Mayer (64, 65), Bassenge und Mayer (41), Buxton und Vaughan (76), Buxton und Torrey [75]).

Für die wissenschaftliche Behandlung ist aber die Frage nach Natur und Sitz der lysinogenen Rezeptoren von grösstem Interesse. In dieser Beziehung wissen wir, dass die Rezeptoren ein Bestandteil der Blutkörperchenstromata sind, also des Zellprotoplasmas, wie es nach den Vorstellungen Ehrlichs von vornherein zu erwarten war. An dem Stroma der Blutzellen scheinen aber die Rezeptoren recht fest zu haften, so dass es nicht gelingt durch so relativ einfache Mittel, wie bei Bakterien sie frei zu erhalten. Jacoby (169) berichtet über Versuche, nach denen es ihm sogar weder durch Auspressung nach dem Buchnerschen Verfahren noch durch Verdauung der Stromata gelang, lösliche Rezeptoren zu gewinnen. Allerdings geschah die Prüfung auf Rezeptoren nicht durch Immunisierung, sondern durch Bindungsversuche gegenüber Rizin. Levene (239) will durch Immunisierung mit den Produkten der tryptischen Verdauung, wie auch mit Natriumkarbonat-Extrakten aus Hundeblutstroma Hämolysine erhalten haben. Nach Guerrini (156) soll man durch Injektion von

---

[1]) Vergl. auch die Resultate Kleins (177—180) bei Immunisierung mit getrennten Bestandteilen des Blutes, nach denen man mit allen Bestandteilen (Stroma, wässerige Blutkörperchenextrakte, Serum) Hämolysine und Hämagglutinine erzeugen kann.

[2]) Wassermann (450) hat getrocknete Bakterienextrakte zur aktiven Immunisierung des Menschen empfohlen.

Nukleoproteiden, die aus Hundeblut nach Hammarsten dargestellt wurden, sogar leichter Hämolysine vom Kaninchen erhalten, als bei Verwendung von nativem Hundeblut. Ebenso beschreiben Bierry und Pettit (53) die Bildung von Cytotoxinen nach Einverleibung von Nukleoproteiden aus Hundeleber und Hundenieren. Nach Vaughan (442, 443) kann man durch Extraktion mit Natriumalkoholat aus Bakterien einen alkohollöslichen giftigen und einen in Alkohol nichtlöslichen ungiftigen Bestandteil erhalten, welch letzterer, in Wasser gelöst, immunisierend wirkt.

Die Hämolysin bindenden Rezeptoren der roten Blutkörperchen haben Muir und Ferguson (322) untersucht, dabei aber als Kriterium nicht die immunisierende Wirkung, sondern die Fähigkeit der Ambozeptorbindung geprüft. Nach ihren Untersuchungen werden die Rezeptoren durch Lackfarbenwerden der Erythrozyten mittelst Wasser oder Äther nicht geschädigt; durch Erhitzen auf 65° wurde nur ein kleiner Teil zerstört, und selbst einer Temperatur von 100° gegenüber erwies sich ein erheblicher Anteil resistent. Nach Auflösung der Blutkörperchen durch Wasser oder hämolytisches Serum war die Hauptmenge der Rezeptoren an den durch Zentrifugieren gewonnenen Stromata nachzuweisen. Die klaren Abgüsse enthielten aber auch Rezeptoren und verhielten sich insofern different, als nach Filtration durch Porzellanfilter das Filtrat aus der durch Wasser erhaltenen Blutlösung noch Rezeptoren erhielt, während das durch Serum gelöste Blut ein von Rezeptoren freies Filtrat lieferte.

Im Gegensatz zu den Versuchen von Muir und Ferguson, die für eine hohe Thermostabilität der Rezeptoren sprechen, geben Bang und Forssmann (39) in einer soeben erschienenen Arbeit an, dass Blutkörperchenstromata bereits durch zwei Minuten dauerndes Kochen ihre Ambozeptor bindende Fähigkeit ganz und gar einbüssen. Bei diesem Widerspruch der Ergebnisse sind die Versuche weiterer Nachprüfung bedürftig. Jedoch erscheint die von Muir und Ferguson geübte Methode, bei der die Autoren selbst nach einstündigem Erhitzen auf 100° noch ein immerhin beträchtliches Bindungsvermögen nachweisen konnten, um deswillen schärfer zum Rezeptorennachweis zu sein, weil dabei der nach Mischen von Rezeptor, Ambozeptor und Komplement eintretende Komplementverlust als Massstab für das Vorhandensein intakter Rezeptoren angesehen wurde. Bang und Forssmann haben hingegen die Bindungsfähigkeit gegenüber den Ambozeptoren allein untersucht, und es ist immerhin denkbar, dass diese scheinbar irrelevante Abweichung in der Versuchsanordnung einen merklichen Ausschlag gibt. Denn wir wissen durch die Untersuchungen von Morgenroth (295) und Muir (316), dass die Verbindung Rezeptor-

Ambozeptor eine lockere ist, aber durch die Vereinigung mit dem Komplement eine hohe Stabilität gewinnt. Bedenken wir dazu noch, dass durch das Erhitzen die Möglichkeit einer Alteration der Rezeptoren ohne deren Zerstörung gegeben ist, die sich etwa in einer Verminderung der Ambozeptor bindenden Energie geltend machen könnte, und dass andererseits durch die Bindung des Komplements an den Ambozeptor, wie an späterer Stelle ausgeführt werden wird, eine Aviditätserhöhung der cytophilen Gruppe anzunehmen ist, so wird es um so wahrscheinlicher erscheinen, dass zum Nachweis der durch Hitze alterierten Rezeptoren das Vorgehen von Muir und Ferguson das präzisere Verfahren darstellt[1]). Aber selbst wenn Rezeptoren im Reagenzglasversuch in den erhitzten Stromata nicht mehr nachzuweisen sind, so ist damit noch nicht gesagt, dass sie überhaupt fehlen. Einmal kann eben, wie schon erwähnt, die Avidität durch den Eingriff herabgesetzt sein, so dass die Reaktion mit dem Ambozeptor eine erhebliche Steigerung ihres schon an und für sich reversiblen Charakters erfährt; dann aber werden durch das starke Erhitzen physikalische Veränderungen (Koagulation) bedingt, die dem Ambozeptor überhaupt das Eindringen und Erreichen der Rezeptoren unmöglich machen können. Trotzdem ist es sehr wohl denkbar, dass die gleichen, im Bindungsversuch nicht nachweisbaren Rezeptoren im Tierkörper die Auslösung von Ambozeptoren bedingen, wie dies Bang und Forssmann für die erhitzten Stromata angeben; denn im tierischen Organismus sind ja andere Verhältnisse gegeben, die zu einem Aufschliessen der an und für sich nicht direkt zugänglichen Rezeptoren führen können.

Unter ähnlichen Gesichtspunkten müssen auch die interessanten Untersuchungen von Friedberger und Moreschi (133, 134) beurteilt werden, die gezeigt haben, dass zwischen der Antikörper bindenden und Antikörper bildenden Fähigkeit von Typhusstämmen markante Unterschiede bestehen. Die Schlussfolgerung, dass bindende und bildende Rezeptoren differente Bestandteile der Zelle sind, erscheint auch hierbei zur Erklärung durchaus nicht notwendig. Derselbe Rezeptor kann eben durch die Einflüsse des Tierkörpers zur Wirkung gelangen, ohne im Reagenzglas reagieren zu müssen. — Vergl. hierzu die Ausführungen von Meinicke, Jaffé und Flemming (281), nach denen die Annahme verschiedener Aviditätsverhältnisse an sich gleichartiger Rezeptoren zur Erklärung vollkommen ausreicht, wie dies übrigens früher auch Friedberger (127) selbst angenommen hatte.

Jedenfalls scheint nach alledem durch ein derartiges differentes Verhalten im Tierkörper und Reagensglas noch keineswegs der von Bang und Forssmann (39) daraus gezogene Schluss gerechtfertigt, dass die immunisierende und Ambozeptor bindende Substanz der roten

---

[1]) Allerdings ist der Einwand möglich, dass die Stromata durch das Erhitzen vielleicht befähigt werden, direkt ohne Vermittelung von Ambozeptoren Komplemente zu absorbieren. Diesen eventuellen Versuchsfehler kann man aber leicht durch entsprechende Kontrollen ausschalten.

Blutkörperchen nichts miteinander zu tun haben. Es liegt auf der Hand, dass eine solche Anschauung mit den durch die Rezeptorentheorie gegebenen Vorstellungen in direktem Widerspruch steht und eine Lehre tangiert, die durch ein reichhaltiges Tatsachenmaterial gut fundiert ist. Es sei hier nur an die übereinstimmenden Versuchsergebnisse von v. Dungern, Sachs, Neisser und Lubowski, Pfeiffer und Friedberger erinnert und auf die neuere Arbeit von Fichera (115) hingewiesen, aus denen hervorgeht, dass die mit ihren Antikörpern gesättigten Zellelemente die immunisierende Fähigkeit eingebüsst haben; das deutet mit aller Bestimmtheit auf einen innigen Zusammenhang zwischen bindender und immunisierender Wirkung hin. Eine Konsequenz von solcher Tragweite aus den von Bang und Forssmann mitgeteilten Versuchen zu ziehen, dürfte aber um so mehr ernstlichen Bedenken begegnen, als die Hämolysinproduktion, welche sie nach Injektion der gekochten Stromata erzielt haben, nur als sehr gering bezeichnet werden kann und man bei der Feinheit der Reaktion, wie wir sie durch Friedberger und Dorner (131) kennen gelernt haben, zugeben muss, dass bereits die minimalsten Blutkörperchenmengen Hämolysin auslösend wirken, welche im Reagensglase wohl sicherlich dem Nachweise entgehen. Aus den Untersuchungen Doepners (95) geht ferner hervor, dass bei quantitativem Vergleich getrocknetes Blut durch Erhitzen auf 120° eine erhebliche Einbusse seiner antigenen Funktion erleidet, und dass bereits durch einstündige Erhitzung auf 60° eine Schädigung der Blutkörperchenantigene verursacht wird.

Im Gegensatz zu den Blutkörperchenantigenen scheinen die Antigene der Bakterien im trockenen Zustande hohen Temperaturen gegenüber sehr resistent zu sein (Löffler [245], Friedberger und Moreschi [132]). Starkes Erhitzen im feuchten Zustande bewirkt allerdings eine beträchtliche Schädigung der Bakterienantigene, und es ist hierbei von besonderem Interesse, dass über Versuchsresultate berichtet wird, die zu den von Bang und Forssmann erhaltenen im direkten Gegensatz stehen. Pettersson (358) hat nämlich gefunden, dass die bei 100° erhitzten Typhusbazillen ebensoviel Ambozeptoren binden als die lebenden und die bei 58° abgetöteten, aber der immunisierenden Wirkung völlig entbehren. Pettersson nimmt zur Erklärung dieses Verhaltens im Einklang mit der von R. Pfeiffer (364), Wassermann (451) geäusserten Ansicht an, dass zur Ambozeptorenerzeugung ausser den Bakterienrezeptoren noch ein reizendes Moment notwendig ist, das er in einer thermolabilen Substanz der Bakterien gelegen sieht.

Für die Identität der ambozeptorbindenden und -erzeugenden Bakterienbestandteile sprechen auch die von Pfeiffer und Friedberger (367), Wassermann (451) erhobenen Befunde, nach denen zwischen der bindenden Kraft und immunitätsauslösenden Wirkung der Bakterien eine enge Proportionalität besteht. Pfeiffer (365) sieht das Wesen der Virulenz darin gelegen, dass die Bakterienrezeptoren in grösserer Anzahl vorhanden oder mit grösserer Avidität ausgestattet sind. Diese Theorie der Virulenz basiert auf den Untersuchungen von Pfeiffer und Friedberger (367), nach denen virulente Cholerastämme ein weit grösseres Bindungsvermögen gegenüber den spezifischen Ambozeptoren besitzen als die nicht virulenten. Wassermann (450) hat allerdings bei Typhusbazillen keine direkten Beziehungen zwischen Virulenz und Bindungsvermögen gefunden.

Die gleichen Bedenken wie sie bereits geäussert wurden, wird man auch gegenüber dem zweiten von Bang und Forssmann (39) herangezogenen Beweismittel für die Verschiedenheit der immunisierenden und fixierenden Substanz der roten Blutkörperchen hegen müssen. Bang und Forssmann geben nämlich an, dass bei Extraktion von roten Blutkörperchen mit Äther die immunisierende Substanz in den Äther übergeht, die fixierende dagegen zerstört wird[1]). Beide Funktionen konnten nach erschöpfender Behandlung von Blut mit Äther in den extrahierten Blutkörperchen nicht mehr nachgewiesen werden. Dass hingegen das Ätherextrakt immunisierend wirkte, ohne dass eine Bindung des Ambozeptors durch dasselbe nachgewiesen werden konnte, beweist auf Grund der oben gegebenen Ausführungen durchaus noch nicht, dass die beiden Wirkungen an zwei verschiedene Substrate gebunden sind. An Beweiskraft verlieren auch diese Versuche von Bang und Forssmann dadurch, dass sie zwar mit den Ätherextrakten eine Hämolysinbildung erhalten haben, aber immerhin eine äussert geringe, so dass man unter Heranziehung des Umstandes, dass die mit Äther wiederholt extrahierten Blutkörperchen nicht mehr immunisierend wirkten, wohl annehmen darf, dass bei der Ätherbehandlung eine erhebliche Zerstörung der Antigene stattgefunden hat. Berücksichtigt man ferner die schon mehrfach erwähnte Möglichkeit, mit den minimalsten Blutmengen Hämolysine zu erzeugen, und gleichzeitig die geringen Titer der von Bang und Forssmann durch Ätherextrakte erhaltenen hämolytischen Sera, so kann man sich einer gewissen Skepsis in der Frage der Ätherlöslichkeit der Antigene nicht erwehren. Es wäre nicht ausgeschlossen, dass kleinste Blutmengen oder Blutbestandteile, ohne Lipoide zu sein, durch geringe Wasserbeimengungen mit in die Ätherschicht genommen werden, resp. darin schwer sedimentierbar und für das Auge nicht mehr erkenntlich enthalten sind, die genügen würden, um eine Hämolysinbildung auszulösen, aber nicht mehr, um im Reagenzglase den Nachweis von Rezeptoren zu gestatten. Jedenfalls ist die von Bang und Forssmann aufgeworfene Frage von grösster Bedeutung, und weitere Versuche, resp. Nachprüfungen sind in hohem Masse erwünscht. Vorderhand aber erscheinen die von den Autoren gezogenen Schlüsse noch keineswegs gerechtfertigt.

Sollten die Befunde der Autoren sich als zu recht bestehend erweisen, so würden sie in enge Analogie mit den von Kyes unter Ehr-

---

[1]) Die frühere Angabe (?8), neutralisierende und immunisierende Substanz durch die Löslichkeit in Azeton der ersteren und die Unlöslichkeit der letzteren differenzieren zu können, nehmen Bang und Forssmann (39) neuerdings selbst zurück, da sich aus ihren fortgesetzten Versuchen ergeben hat, dass der in Azeton gelöste Teil nicht im Sinne eines Rezeptors als Antiambozeptor, sondern antikomplementär wirkt.

lichs Leitung entdeckten Eigenschaften der hämolytischen Schlangengifte zu setzen sein. Kyes (198) hat gezeigt, dass der hämolytische Kobraambozeptor sich mit Lezithin zu einer neuen Verbindung, dem Kobralezithid, vereinigt, das vollkommen die Löslichkeitsverhältnisse der Lipoide aufweist. Dieses Lezithid des Kobragifts, das in Alkohol, Chloroform, Toluol, Benzol leicht löslich ist, hat nun die Eigenschaft eines echten Toxins, im Organismus die Produktion von Antikörpern auszulösen, die sich durch die Fähigkeit, auch den nativen Kobraambozeptor zu binden, als identisch mit den Antikörpern des letzteren erweisen (199). Dagegen gelingt es nicht, das Kobralezithid durch das mit dem nativen Kobragift erzeugte „Antivenin" zu neutralisieren. Man könnte also versucht sein, auch hier eine antigene und antitoxinbindende Gruppe zu differenzieren. Das Kobralezithid hat in der Tat die bindende Wirkung gegenüber dem Kobraantitoxin eingebüsst, die antigene Funktion aber bewahrt. In Wirklichkeit ist aber auch die bindende Gruppe vorhanden, nur ist sie infolge der Lezithidbildung in ihrer Affinität herabgesetzt, so dass sie zwar mit dem Kobraantitoxin nicht mehr reagiert, aber den durch das Lezithid erzeugten gleichartigen, nur avideren Antikörper noch bindet. Es liegt daher in diesem Falle natürlich kein Grund vor, eine antigene und neutralisierende Gruppe zu differenzieren, obwohl sich der Befund im wesentlichen vollständig mit dem von Bang und Forssmann erhobenen deckt.

Für die Bedeutung der lipoiden Stoffe in den Blutkörperchen für die Hämolyse sind übrigens bereits vor Bang und Forssmann Landsteiner und von Eisler (214, 215) eingetreten. Sie haben gefunden, dass den Ätherextrakten aus roten Blutkörperchen eine hämolysinbindende Wirkung zukommt, und führen diese Hemmung der Hämolyse auf eine Bindung des Ambozeptors zurück. Danach stehen diese Ergebnisse in einem gewissen Gegensatze zu denjenigen von Bang und Forssmann, welche im Ätherextrakte Rezeptoren durch Ambozeptorbindung nicht nachweisen konnten. Indes ist auch in den Versuchen von Landsteiner und von Eisler „die bindende Fähigkeit der Lipoide, verglichen mit der diese Lipoide enthaltenden Menge von intakten Zellen nur gering", und die Autoren neigen selbst zu der Annahme, dass die bindenden Stoffe nicht die Lipoide allein sind, sondern Verbindungen dieser mit den Eiweissstoffen. In dieser Hinsicht erscheinen Angaben von Lazar (226), von besonderem Interesse, nach denen das Hemmungsvermögen — es handelt sich um die Hemmung der durch Froschserum bedingten Agglutination von Taubenblutkernen durch lackfarbene Taubenblutlösungen — nach Extraktion mit Petroläther weder im Extrakt noch im Rückstand nachzuweisen war, dagegen durch das Zusammenbringen beider wieder erzielt wurde, Dabei zeigte es sich, dass die spezifische

Komponente nicht im Petroläther gelöst, sondern in der extrahierten Blutlösung enthalten war, dass also der Sitz der eigentlichen Schutzwirkung und der Spezifität in den nicht fettartigen Stoffen der Zelle gelegen war. Nach neueren Untersuchungen von Lazar (227), welche die Agglutination der Taubenblutkerne durch Kaninchenserum betreffen, soll für diesen Fall allerdings die spezifische Komponente ätherlöslich sein. Durch ihre Unlöslichkeit in Petroläther unterscheidet sie sich aber von den fettähnlichen Körpern. Eine endgültige Entscheidung in diesen Fragen ist auf Grund des bisher vorliegenden Materials noch nicht möglich; soviel scheint jedenfalls hervorzugehen, dass die Zelllipoide, wenn auch vielleicht beteiligt, nicht das alleinige Moment bei der Cytotoxinbindung darstellen [1]) und ihnen für die Antikörpererzeugung vorläufig keine ausschlaggebende Rolle zugesprochen werden kann [2]).

III. Rezeptoren und Spezifität.

Das scheinbare Durchbrechen des Spezifitätsprinzips bei der Bildung der Antikörper hat dadurch eine durchgreifende Erklärung gefunden, dass wir auf dem Boden der durch die Rezeptorentheorie gegebenen Anschauungen gelernt haben, von dem Spezifitätsbegriff im zoologischen oder anatomischen Sinne zu abstrahieren und die Spezifität der Antikörper auf die Rezeptoren, als deren Reaktionsprodukte sie vom Organismus gebildet werden, zu beziehen. Es ist nun von vornherein wenig wahrscheinlich, dass die Rezeptoren der verschiedenen Organe desselben Individuums streng voneinander differenziert sein sollten, und so nimmt es nicht wunder, dass man spezifische Cytotoxine im morphologischen Sinne wohl überhaupt nicht erzeugen kann. Die Rezeptoren der roten Blutkörperchen sind eben zum Teil auch in anderen Organen enthalten und umgekehrt, wie sich dies bereits aus den Untersuchungen Moxters, von Dungerns ergeben hatte. Es liegt nicht in dem Rahmen dieser Abhandlung das gesamte kasuistische Material in dieser Hinsicht anzuführen, und ich begnüge mich, auf die „die Spezifität der Antikörper“ behandelnde Arbeit von Lüdke (251) zu verweisen. Als ein Paradigma sei nur auf die neuere Arbeit von Michaelis und Fleischmann (284) hingewiesen, welche über die Analyse eines durch Injektion art-

[1]) Man könnte sich vorstellen, dass die Lipoide das Eindringen der Antikörper in die Zelle begünstigen, dass aber das Haften der Antikörper und damit die Spezifität durch eiweissartige Zellbestandteile, eventuell vom Charakter der Eiweiss-Fettverbindungen, bedingt ist.

[2]) Auf die Arbeiten, die sich mit dem Zusammenhang zwischen antihämolytischen Wirkungen der Sera und ihrem Gehalt an lipoiden Stoffen beschäftigen, wird an späterer Stelle (Kapitel VI a) eingegangen werden.

fremder Leberzellen erzeugten Antiserums berichten. Die Autoren gelangen zu dem Schluss, dass eine gewisse Rezeptorengemeinschaft zwischen Blutkörperchen und Organzellen besteht, indem durch Injektion von Blutkörperchen ein Ambozeptor entsteht, welcher nicht nur von Blutkörperchen, sondern auch von Organzellen gebunden wird. Andererseits ist der durch Injektion von Organzellen entstehende Ambozeptor auch an Blutkörperchen bindungsfähig. Der durch Organzellen erzeugte hämolytische Ambozeptor unterschied sich allerdings darin von einem durch Blutinjektion erzeugten, dass er thermolabiler war und langsamer wirkte. Immerhin ist aber ein gewisser Teil der durch Organzellen erzeugten Ambozeptoren spezifisch. Dies lässt sich durch das Verfahren der elektiven Absorption erweisen. Digeriert man nämlich das Leberzellenantiserum mit Blutkörperchen, so werden die gleichzeitig hämolytischen Ambozeptoren absorbiert, es bleibt aber noch eine Ambozeptorfraktion im Abgusse zurück, die nur noch auf Leberzellen wirkt. So kann man also verschiedene Ambozeptoren im Antiserum voneinander differenzieren und einen spezifischen Anteil isolieren, wie es zuerst von Ehrlich und Morgenroth beim Nachweis der Rezeptorengemeinschaft zwischen Rinder- und Hammelblut geschehen ist, die übrigens auch Lüdke (255) bestätigt hat. Es ist natürlich, dass in der Tierreihe der Rezeptorenapparat einen umso differenzierteren Charakter annimmt, je weiter die eine Tierart von der anderen entfernt steht. Bei nahe stehenden Tierarten aber ist die Rezeptorengemeinschaft ziemlich ausgesprochen [1]), wenn auch andererseits schon unter den Individuen derselben Tierart eine gewisse Differenzierung des Rezeptorenapparates besteht, wie sich dies bereits aus den Isolysinstudien Ehrlichs und Morgenroths ergeben hatte.

Die Rezeptorengemeinschaft der Tierarten spielt besonders bei der Präzipitinreaktion eine praktische Rolle insofern, als sie bei der forensischen Blutdiagnose das Urteil trübt. Indes gelingt es durch Berücksichtigung der quantitativen und zeitlichen Verhältnisse in der Regel, die dem Antiserum homologe Blutart zu identifizieren (vergl. Uhlenhuth [439]). Man kann auch nach dem Vorgange von Kister und Weichhardt (176) in Analogie der von Ehrlich und Morgenroth bei den hämolytischen Immunseris geübten elektiven Absorption die nicht spezifischen Partialpräzipitine aus dem präzipitierenden Serum durch Ausfällen mit dem heterologen Bluteiweiss entfernen und erhält dann ein spezifisches Präzipitin [2]). Bei sehr nahe stehenden Blutarten hat Uhlenhuth (440) empfohlen, kreuzweise zu immunisieren. Während er durch Immunisierung von Hühnern mit Kaninchen- oder Hasenblut Präzipitine erhielt, die sowohl Kaninchen- als

[1]) Marshall (273) hat in analoger Weise wie Ehrlich und Morgenroth beim Ochsen- und Hammel-(Ziegen-)blut die Verhältnisse für Affen- und Menschenblut untersucht und festgestellt, dass beide Blutarten einen Teil der ambozeptorbindenden Rezeptoren gemeinsam haben, ausserdem aber noch spezifische Rezeptoren besitzen.

[2]) Vergl. auch die Arbeiten von H. Pfeiffer (362, 363) und Grund (155) mit eingehender Berücksichtigung der Literatur, welche dan Nachweis organspezifischer Präzipitine behandeln.

auch Hasenblut präzipitierten, gelang es durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Hasenblut ein für Hasenblut allein spezifisches Immunserum zu erhalten. Dieses Resultat war insofern überraschend, als man der Ansicht war, dass sich bei so nahe stehenden Tierarten Präzipitine überhaupt nicht erzeugen liessen. Theoretisch betrachtet ist es ja klar, dass diejenigen antigenen Gruppen, welche in der zur Immunisierung dienenden Tierart identische Gruppen vorfinden, nicht antikörperauslösend wirken, da Autoantikörper nicht gebildet werden. Man wird freilich daran denken können, dass das entstandene Immunserum gelegentlich auch auf Individuen der immunisierten Tierart wirkt. Wenn auch keine Autopräzipitine entstehen, so können doch nach den Untersuchungen Schützes (410) Isopräzipitine, die allerdings auf das Blut nur weniger Individuen wirken, erzeugt werden; für das angeführte Beispiel scheint es nach Uhlenhuths Untersuchungen nicht der Fall zu sein. Bei den hämolytischen Seris liegen die Verhältnisse jedenfalls so, dass man nach Ehrlich und Morgenroth durch Immunisierung nahestehender Arten, durch Vorbehandlung von Ziegen mit Hammelblut, hämolytische Sera erhält, die auf Hammelblut wirken, aber auch Isolysine enthalten.

Auf die den Verhältnissen der Präzipitinreaktion analogen Bedingungen der Agglutinationsprobe sei hier nur hingewiesen. Bekanntlich wird auch die Agglutinationsreaktion durch die mehr oder weniger ausgesprochene Rezeptorengemeinschaft in ihrem spezifischen Charakter etwas verwischt[1]). Indessen gelingt es durch Berücksichtigung der quantitativen Seite auch hierbei, die Spezifität der Serumreaktion zum Ausdruck zu bringen, so dass insbesondere die Gruber-Widalsche Reaktion trotz der als „Gruppenreaktionen“ bekannten Erscheinungen an praktischer Bedeutung nichts eingebüsst hat. — Bei den bakteriziden Seris (Pfeifferscheß Phänomen) scheint die Spezifität im allgemeinen an und für sich eine sinnfälligere zu sein (vergl. Friedberger [8]).

Jedenfalls ist unter allen Umständen das Immunisierungsprodukt spezifisch in bezug auf die eingeführten Antigene. Nur ist eben zu berücksichtigen, dass sich dieselben Antigene bei verschiedenen Arten oder verschiedenen Zellen des gleichen Organismus vorfinden können. Unter Spezifität sind lediglich die spezifischen Beziehungen zwischen Rezeptoren und Antikörpern, resp. Toxinen zu verstehen. So können z. B. Toxine spezifisch sein und trotzdem auf die Zellen aller Tierarten wirken, indem eben die entsprechenden toxinbindenden Rezeptoren in der ganzen Tierreihe verbreitet sind. Für andere Toxine, zu denen das hämolytisch wirkende Arachnolysin (Kreuzspinnengift) gehört, sind die giftempfindlichen Rezeptoren aber auf eine geringe Reihe von Blutarten beschränkt, während die Blutkörperchen anderer Tierspezies dem Arachnolysin gegenüber durch Rezeptorenmangel natürlich immun sind. Von Interesse ist dabei, dass die arachnolysinbindenden Rezeptoren der Erythrozyten erst während des extrauterinen Lebens entstehen. Während das Blut ausgewachsener Hühner durch Arachnolysin gelöst wird, sind die Blutkörperchen eben ausgeschlüpfter Hühnchen dem Arachnolysin gegenüber natürlich immun, und Sachs (399) hat durch Bindungsversuche nachgewiesen, dass auch diese temporäre Immunität durch Rezeptorenmangel verursacht ist. In analoger Weise wurde durch Jacoby (170) beim Krotin die geringe Empfindlichkeit einiger Blutarten auf ein geringes

---

[1]) Siehe die einschlägige Literatur bei Lüdke (251).

Bindungsvermögen der Stromata, also auf einen geringen Rezeptorengehalt zurückgeführt. Ebenso hat Jacoby (171) einen engen Parallelismus zwischen Giftverbrauch und Giftempfindlichkeit für das Aalserum festgestellt und gefunden, dass bei der Immunisierung mit Aalserum Stadien vorkommen, in denen die Blutkörperchen der immunisierten Tiere empfindlicher gegenüber der hämolytischen Wirkung des Aalserums geworden sind. Auch hierbei unterschied sich das hochempfindliche Blut von dem wenig empfindlichen durch ein grösseres „Rezeptionsvermögen"; die Rezeptoren der Blutkörperchen hatten also bei der Immunisierung eine Vermehrung erfahren, und es entsprechen solche Zellveränderungen den vielfachen Beobachtungen der Überempfindlichkeit während der Immunisierung. Zwischen Empfindlichkeit der Zellen gegenüber den Toxinen, Hämolysinen etc. und ihrem Rezeptorengehalt hat sich also übereinstimmend ein enger Parallelismus ergeben. Das Vorhandensein geeigneter Rezeptoren ist die Vorbedingung der spezifischen Toxinwirkung.

Dass aber nicht immer mit der Besetzung der Rezeptoren die Giftwirkung vergesellschaftet sein muss, ergibt sich ja aus der komplexen Konstitution der Zytotoxine. Fehlt das Komplement, so wird eben nur der Ambozeptor gebunden, ohne dass eine schädigende Wirkung ausgeübt wird. Eine besondere Stellung nehmen in dieser Hinsicht die Schlangengifte ein. Wie schon erwähnt, wirken sie als Ambozeptoren; das kompletierende Agens, als das Kyes das Lezithin erkannt hat, ist aber auch in den Blutzellen enthalten, nur in den verschiedenen Blutarten in verschieden fester Bindung, so dass es in manchen „disponibel" ist, in anderen nicht (Kyes und Sachs); die letzteren erscheinen daher dem Schlangengift gegenüber immun. Bei der den Komplementen analogen Rolle, welche das Lezithin bei der Schlangengifthämolyse spielt, kann man also von einer Zellimmunität durch Endokomplementmangel sprechen.

Es wäre nun denkbar, die toxinophilen Rezeptoren ausser durch die direkte Toxinbindung noch in einer anderen Weise zum Nachweis zu bringen. Man könnte sie durch die entsprechenden Antikörper verstopfen und dann zeigen, dass die Zellen nun der Einwirkung gewisser Gifte nicht mehr unterliegen. Von diesem Gesichtspunkte aus hat Ricketts (385, 386) Untersuchungen angestellt. Er hat Tieren neurotisches Serum und nachher Tetanustoxin injiziert, in der Absicht, auf diese Weise die Empfindlichkeit gegenüber Tetanustoxin herabzustimmen oder aufzuheben. Es soll ein gewisser Schutz, der sich aber nur in einer Verzögerung des letalen Ausganges äusserte, erzielt worden sein. Ebenso versuchte Ricketts festzustellen, ob die roten Blutkörperchen durch Digerieren mit einem spezifischen inaktiven Immunserum dem Tetanolysin gegenüber resistent werden, ohne aber zu bindenden Schlüssen zu gelangen. Auch konnte die Bildung von Tetanusantitoxin nach Vorbehandlung mit neurotoxischem Serum nicht beobachtet werden. So interessant das Studium der Rezeptoren in der von Ricketts eingeschlagenen Richtung erscheint, so sind doch von vornherein eine Reihe von Mög-

lichkeiten gegeben, welche die erfolgreiche Bearbeitung sehr erschweren. Zunächst gelangen bei der Immunisierung einer bestimmten Tierart mit artfremden Blutzellen durchaus nicht alle Rezeptoren der letzteren zur Antikörper auslösenden Wirkung, vielleicht findet sogar nur ein relativ geringer Anteil der den Blutzellen eigenen Schar von Rezeptorentypen im Organismus einer Tierspezies die entsprechenden Seitenketten vor, die dann als Ambozeptoren ins Blutserum gelangen. Das ergibt sich schon aus dem zuerst von Ehrlich und Morgenroth geführten Nachweis, dass man durch Immunisierung verschiedener Tierarten mit demselben Zellmaterial verschieden zusammengesetzte Ambozeptorensera erhält. Es wird also, wenn man nach dem Vorgang Ricketts' die Tetanolysin bindenden Rezeptoren durch Ambozeptoren besetzen will, mehr vom Zufall abhängen, ob man zur Gewinnung der Ambozeptoren gerade eine Tierart findet, welche den Tetanolysin bindenden Rezeptoren identische Seitenketten, die mit der haptophoren Gruppe des Tetanolysis übereinstimmen müssten, besitzt. Dann aber ist noch die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass die Bindung von Rezeptor und Ambozeptor durch eine höhere Avidität des Tetanolysins gesprengt wird.

Die Spezifität der Hämo- und Cytotoxine, die im Sinne der Beziehungen von Rezeptor und Ambozeptor eine strenge ist, wie überhaupt diejenige aller Antikörper, findet auf dem Boden der von Ehrlich inaugurierten strukturchemischen Betrachtungsweise der sich zwischen Antigen und Antikörper abspielenden Reaktionen ihre einfachste Erklärung.

Auf die Frage, ob der Typus dieser Reaktionen im allgemeinen ein reversibler ist und von dem Guldberg-Waageschen Gesetz beherrscht wird, oder ob es sich um feste Bindungen handelt, soll hier nicht näher eingegangen werden. Es sei nur daran erinnert, dass Arrhenius und Madsen (32) versucht haben, die komplizierten Erscheinungen, welche bei der Absättigung von Antigen und Antikörper beobachtet werden, durch den vollkommen reversiblen Charakter der sich zwischen einheitlichen Substanzen abspielenden Reaktionen zu erklären, während bekanntlich Ehrlich (104, 106) eine Vielheit der Antigene und Antikörper annimmt und die Neutralisation im allgemeinen als eine feste irreversible, oder wenigstens nur im ersten Stadium partiell reversible chemische Bindung auffasst. Wenngleich das Vorkommen reversibler Prozesse auch bei den Immunitätsreaktionen nicht zu bezweifeln ist, so hat doch das durch das Eingreifen von Arrhenius veranlasste tiefgreifende Studium in dieser Richtung zur Evidenz gezeigt, dass die Reversibilität nicht das Ausschlaggebende bei den Reaktionen zwischen Toxin und Antitoxin ist, dass dieselben im Gegenteil durch die „sekun-

däre Verfestigung" ihr charakteristisches Gepräge erhalten und sich dadurch der von Arrhenius und Madsen auf Grund des Massenwirkungsgesetzes verfolgten mathematischen Betrachtungsweise entziehen. Es würde hier zu weit führen, auf die umfangreiche Literatur über die Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin, zwischen Antigen und Antikörper überhaupt, einzugehen, und es kann um so eher darauf verzichtet werden, als alles wesentliche in den in letzter Zeit erschienenen zusammenfassenden Abhandlungen von L. Michaelis (14) und Levaditi (12) in übersichtlicher, klarer Darstellung niedergelegt worden ist.

Stehen die Anschauungen von Ehrlich einerseits, von Arrhenius und Madsen andererseits insofern in Einklang, als beide auf der Basis der chemischen Bindung die Neutralisation erklären, so sucht eine dritte Auffassung, die in den letzten Jahren von verschiedenen Seiten geäussert wurde, die gesamten Phänomene in das Gebiet der Adsorptionserscheinungen zu verweisen. Es wird fast allgemein angenommen, dass Antigene und Antikörper kolloidale Substanzen sind und, wenn auch die Kolloidnatur bis heute keineswegs strenge bewiesen ist (vergl. Bechhold [46]), so muss doch zugegeben werden, dass zwischen den Reaktionen der Kolloidchemie und den Neutralisationserscheinungen des Immunitätsgebietes eine Reihe augenscheinlicher Analogien bestehen, deren Erforschung besonders durch die Arbeiten von Bechhold (45), Biltz (54, 55), Much und Siebert (56), Friedemann (136—138), Landsteiner und Jagič (216—218, 223), M. Neisser und Friedemann (326, 327), Pauli (355), Zangger (474, 475) u. a. eröffnet worden ist. Jedoch berechtigen solche formale Übereinstimmungen wohl nicht zu einem Zurückführen des gesamten Erscheinungskomplexes auf die kolloidale Natur der reagierenden Substanzen. Wenn auch bisweilen ein selektives Adsorptionsvermögen kolloidaler Stoffe, das Biltz (54, 55) als „Zustandsaffinität" bezeichnet hat, angetroffen wird, so dürfte es doch ernstliche Schwierigkeiten bereiten, die unbegrenzt mannigfaltige Spezifität der Immunitätsreaktionen auf rein physikalische Adsorptionserscheinungen zu beziehen, während das Problem der Spezifität bei der strukturchemischen Betrachtungsweise Ehrlichs dem Verständnis leicht zugänglich ist. Man darf ja auch nicht übersehen, dass den kolloidalen Substanzen die verschiedensten chemisch charakterisierten Atomgruppierungen zukommen müssen, und dass den letzteren eine weitgehende Reaktionsfähigkeit nicht abgesprochen werden kann[1]). In der Tat muss auch ein so eifriger

[1]) Es sei übrigens bemerkt, dass der erste, der auf einen etwaigen Zusammenhang zwischen kolloidaler Natur der Antigene und ihrer Fähigkeit, Antikörper zu erzeugen, hinwies, Martin Jacoby (168) war. Jacoby war sich aber von vornherein wohl bewusst, dass nicht alles und besonders nicht die Spezifität durch den kolloidalen

Verfechter der Kolloidtheorie, wie Pauli den Kolloiden spezifische, durch chemische Atomgruppen bedingte Eigenschaften vindizieren und dadurch einen den Anschauungen Ehrlichs äusserst nahe kommenden Standpunkt einnehmen (vergl. H. Bechhold [46]). Biltz, Much und Siebert (56) haben eine Theorie der Toxinneutralisierung vom Standpunkte der Kolloidchemie aus entwickelt. Sie nehmen zwei Stadien an, ein erstes Stadium, in dem die Adsorption des Antigens durch den Antikörper erfolgt, und ein zweites, in dem der absorbierte Stoff schneller als in freiem Zustande zerfällt. Dieser zweite Teil der Theorie ist nicht nur rein hypothetisch, sondern steht sogar mit gewissen Tatsachen in direktem Widerspruche, besonders seitdem durch Morgenroth (302) an dem Beispiel des Kobragifthämolysins und Antilysins einwandsfrei erwiesen ist, dass auch nach langer Zeit eine Zerstörung des an Antitoxin gebundenen Toxins nicht stattfindet.

Dieser wichtige, durch Morgenroth erbrachte Nachweis fusst auf der starken Erhöhung der Hitzebeständigkeit, die das Kobrahämolysin durch den Einfluss von Salzsäure erfährt (Kyes und Sachs). Durch Erhitzen des angesäuerten Toxin-Antitoxingemisches gelingt es, das Antitoxin zu zerstören und das gesamte Gift in freiem Zustande wiederzugewinnen. Auch gelangte Morgenroth noch auf eine andere Weise zu dem gleichen Ziele, indem er fand, dass durch Zusatz von Salzsäure eine Spaltung der Toxin-Antitoxinverbindung eintritt. Bei gleichzeitiger Gegenwart von Lezithin gelingt es dann durch die erfolgende Bildung des Kobralezithids, das, wie Kyes gezeigt hat, mit dem Antitoxin nicht reagiert, das Kobrahämolysin als Lezithid quantitativ nachzuweisen.

Es liegt nach alledem keine Veranlassung vor, die in der Rezeptorentheorie zum Ausdruck gebrachten Anschauungen, die auf den Prinzipien der so gut fundierten Strukturchemie fussen, durch einige Analogien zu ersetzen, die sich auf rein formaler Basis aus den Erscheinungen der noch in den Anfängen befindlichen Kolloidchemie ergeben. Die strukturchemische Betrachtungsweise hat es ermöglicht, die bekannten Erscheinungen des Immunitätsgebiets von einheitlichen Gesichtspunkten aus zu ordnen, und hat sich von grossem heuristischen Wert für den Fortschritt der Wissenschaft erwiesen. Wenn auch der kolloidale Zustand der Serumstoffe eine Rolle bei den Reaktionen spielt, so würde sich daraus nur eine Ergänzung zu den in der Rezeptorentheorie zum Ausdruck gebrachten wohl fundierten Anschauungen Ehrlichs ergeben, die insbesondere der Spezifität der Antikörper weit besser gerecht werden, als die in dieser Hin-

---

Charakter allein erklärt werden könnte und unterschied streng zwischen Fixierung als Kolloid und chemischer Bindung. „Hier (in den Organen) werden sie (die Antigene) dank ihrer kolloidalen Natur leicht fixiert werden, und wenn sie Gruppen von entsprechender chemischer Konstitution antreffen, auch gebunden werden."

sicht doch versagende alleinige Erklärung durch die kolloidale Natur der reagierenden Stoffe.

Wie eng die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution der Antigene und den spezifischen Eigenschaften der gebildeten Antikörper sind, zeigen in eklatanter Weise die schönen Untersuchungen von Obermayer und Pick (349). Obermayer und Pick haben gezeigt, dass man neben der „originären" Gruppierung im Eiweissmolekül, welche die Artspezifität bedingt, eine „konstitutive" Gruppierung annehmen muss, welche die von der Gesamtstruktur des Eiweisskörpers abhängige Spezifität bedingt. Durch Einführung der Jod-, Nitro- oder Diazogruppe in das Eiweissmolekül ist es den Autoren nämlich gelungen die Artspezifität vollständig aufzuheben. Durch Immunisieren mit solchen substituierten Eiweisskörpern wurden Präzipitine erzeugt, die ausschliesslich auf das zur Immunisierung gewählte Substitutionsprodukt wirkten, aber auf alle gleichsinnigen Substitutionsprodukte, gleichgültig, von welcher Tierart das Eiweiss stammte. Durch Immunisierung mit Jodeiweiss erhält man demnach Präzipitine, die auf alle jodierten Eiweisskörper wirken etc. Durch Einführung bestimmter chemischer Gruppen gelingt es also, die antigenen Eigenschaften der Eiweisskörper vollständig zu verändern, und das entspricht der Ansicht, dass die Erzeugung der Antikörper von der chemischen Konstitution der auslösenden Agentien abhängig ist, wie es die Rezeptorentheorie lehrt.

Obermayer und Pick (349) äussern sich auf Grund ihrer Untersuchungen: „Es erscheint uns demnach als wahrscheinlich, dass die artspezifische Gruppierung im Eiweissmolekül in der Hauptsache von Gruppen beeinflusst wird, welche mit den aromatischen Kernen des Eiweisses zusammenhängen. Es bedarf keiner besonderen Erwähnung, dass die aromatische Gruppe als solche natürlich nicht hinreichen würde, die ungeheure Zahl der Variationsmöglichkeiten zu erklären, die durch die Natur geboten werden, und dass unsere Vorstellung der Beteiligung der aromatischen Gruppe an der originären Spezifität dahin geht, dass der aromatische Komplex etwa den Mittelpunkt abgibt für die jeweilige artcharakteristische Gruppierung der Seitenketten; durch den Eintritt der Substituenten werden dann diese artcharakterisischen Differenzen nivelliert."

Als wesentliches Resultat ergibt sich also, dass die Artspezifität an eine bestimmte Gruppe des Eiweisskomplexes gebunden ist. Für das Verschwinden der Artspezifität, wie es Obermayer und Pick durch Jodierung, Nitrierung und Diazotierung erzeugt haben, gibt es übrigens ein Analogon, das natürlich vorkommende Verhältnisse betrifft. Uhlenhuth (438) hat nämlich festgestellt, dass die Eiweisskörper der Kristalllinse des Auges durch ein Blutantiserum nicht präzipitiert werden. Dagegen gelang es Uhlenhuth durch Immunisierung mit Linseneiweiss ein präzipitierendes Serum zu erzeugen, das ausschliesslich mit Lösungen der Linse einen Niederschlag ergab, und zwar in den Linsenlösungen der verschiedensten Tierarten, sogar auch derjenigen Tierart, die das Antiserum geliefert hatte. Wir müssen danach annehmen dass die Linse,

die ja ohnehin als ein relativ selbständiges Organ anzusehen ist, der die Artspezifität bedingenden originären Gruppierung entbehrt und eine eigentümliche konstitutive Gruppierung besitzt, durch welche die charakteristische antigene Funktion des Linseneiweises veranlasst ist.

Wenn man das gesamte Tatsachenmaterial übersieht. so lässt sich alles mit der Rezeptorentheorie in guten Einklang bringen, und die strukturchemische Betrachtungsweise zeigt sich schliesslich als notwendige Konsequenz, um der Spezifität der Immunsubstanzen völlig gerecht zu werden. Es ergibt sich daher nach wie vor, dass die durch Immunisierung entstehenden Ambozeptoren und übrigen Immunsubstanzen, wie auch die entsprechenden Haptine des normalen Serums spezifisch sind, in dem Sinne, dass unter Spezifität die spezifischen Beziehungen zwischen Rezeptoren und ihren Antikörpern verstanden werden.

Erwähnt sei noch eine von Landsteiner und Jagič (216) vorgeschlagene Auffassung, nach der die Spezifität durch die Summierung einer Anzahl an und für sich nicht spezifischer Reaktionen bedingt sein soll. Es sei bemerkt, dass eine solche Hypothese, die ohnedies der experimentellen Begründung entbehrt, völlig unnötig erscheint. Müsste man doch für die Summen der nicht spezifischen Reaktionen eine ebenso grosse Mannigfaltigkeit der Spezifität annehmen, wie es bei der Annahme direkter spezifischer Beziehungen der Fall ist. Der Vorschlag von Landsteiner und Jagič würde daher wohl eine erhebliche Komplikation bedeuten, ohne das Verständnis der Spezifitätserscheinungen in irgend einer Weise zu erleichtern.

IV. Über den Mechanismus der Hämolysinwirkung (Ambozeptoren).

a) Die Bindung des Ambozeptors an die Zelle.

Während die Ansichten über die Beziehungen, welche zwischen Ambozeptor, Zelle und Komplement bestehen, noch auseinandergehen, wird als Grundgesetz die von Ehrlich und Morgenroth ermittelte Tatsache allgemein anerkannt, dass der Ambozeptor als spezifischer Antikörper der empfindlichen Zelle von letzterer gebunden wird.

Man bezeichnet als „Ambozeptoreneinheit" diejenige Menge des Ambozeptors, die unter Mitwirkung des Komplements gerade noch ausreicht, um vollständige Hämolyse zu bewirken. Ebenso ist unter „Rezeptoreinheit" diejenige Rezeptormenge zu verstehen, welche die Ambozeptoreinheit zu binden imstande ist [Morgenroth und Sachs (305)]. Es ist bekannt, dass die Bindungsenergie der Blutzellen ausserordentlich variiert. Während in manchen Fällen von den roten Blutkörperchen gerade nur die Ambozeptoreinheit aufgenommen wird, ist über Beobachtungen berichtet worden, nach denen bis zu 100 Ambo-

zeptoreinheiten gebunden werden. Auch individuelle Differenzen im Bindungsvermögen der roten Blutkörperchen kommen in weiten Grenzen vor.

Auch die Bakterien können, wie Pfeiffer und Friedberger (367) zuerst gezeigt haben, ein vielfaches Multiplum der zur Bakterizidie notwendigen Ambozeptormenge binden. Hinsichtlich der schon erwähnten Variationen und der sich ergebenden komplizierten Verhältnisse, welche der Rezeptorenapparat der Bakterien aufweist, sei auf die Darstellung von Friedberger (8) verwiesen.

Bei der minimalen Menge, in der die immunisatorisch erzeugten Ambozeptoren noch ihre Wirkung entfalten, liegt die Vermutung nahe, diese Wirkung als eine fermentative zu betrachten. Es weisen aber eine Reihe von Erfahrungen darauf hin, dass die Ambozeptoren nicht im Sinne von Fermenten wirken. Wenn man sich nur strenge an die Definition des Ferments als des Vermittlers einer Reaktion zwischen anderen Stoffen, ohne selbst an ihr teilzunehmen, hält, so spricht schon die durch v. Liebermann (242) herangezogene Tatsache, dass die hämolytische Wirkung einer bestimmten Ambozeptormenge trotz erheblicher Komplementvermehrung nicht über ein gewisses Mass hinaus gesteigert werden kann, gegen die Fermentnatur des Ambozeptors. Hingegen neigt Pfeiffer (364) nach gemeinsam mit Friedberger (368) ausgeführten Untersuchungen zu der Ansicht, dass die bakteriziden Ambozeptoren bei der Bakteriolyse wieder frei werden, und dass daher die Ambozeptoren Fermentnatur besitzen. Ob überhaupt bei der Bakteriolyse nicht wenigstens die Ambozeptoreinheit verbraucht wird, liess sich allerdings wegen der experimentellen Schwierigkeiten nicht entscheiden, und bei der Hämolyse liegen die Dinge, wie Pfeiffer betont, insofern anders, als die Stromata, welche den Ambozeptor gebunden haben, ungelöst zurückbleiben. Die exakte Beantwortung der Frage ist aber der springende Punkt. Denn dass mehr Ambozeptor, als zur Wirkung notwendig ist, verbraucht wird, erscheint von vornherein wenig wahrscheinlich. Man kann einen Ambozeptorüberschuss sogar auch nach erfolgter Hämolyse wieder aktionsfähig machen, dagegen denjenigen Ambozeptoranteil, der bereits durch Vermittelung des Komplements zur Wirkung gelangt ist oder auch nur das Komplement gebunden hat, nicht wieder zum Nachweis bringen. Es sind dies Erfahrungen, die wir den Untersuchungen Morgenroths (295) und Muirs (316) verdanken, und auf die wir sogleich näher eingehen werden. In dem erörterten Zusammenhange scheinen sie uns auch dafür zu sprechen, dass mit der stattgehabten Hämolysinwirkung auch ein Ambozeptorverbrauch vergesellschaftet ist. Denn sowohl Ambozeptor allein, als auch Ambozeptor + Komplement sind ja an den ungelösten Bestandteil der Erythrozyten gebunden, der Ambozeptor ist aber nur im ersten Falle disponibel.

Was nun die Art der Bindung des Ambozeptors an den Zellrezeptor

anlangt, so erfolgt sie, wie wir bereits aus den ersten Untersuchungen Ehrlichs und Morgenroths wissen, mit grosser Avidität, und zwar schon bei niedriger Temperatur (0°). Die Bindung ist eine äusserst feste; denn es gelingt nicht, den einmal gebundenen Ambozeptor durch Digerieren mit physiologischer Kochsalzlösung in nachweisbarer Menge wieder zu entreissen. Das haben die Untersuchungen von Morgenroth (295) für die hämolytischen, von Pfeiffer und Friedberger (368) für die bakteriziden Ambozeptoren übereinstimmend gezeigt. Auch Landsteiner und Reich (220) konnten eine Abspaltung gebundener hämolytischer Ambozeptoren selbst bei 45° nicht nachweisen. Die Regel scheint bei den Ambozeptoren sogar die zu sein, dass Temperaturerhöhung die Bindung der hämolytischen Ambozeptoren begünstigt.

Im Gegensatz dazu werden nach Landsteiner (211—213) und Reich (220) die Agglutinine bei niedriger Temperatur besser gebunden als bei höherer; umgekehrt wird die Spaltung der Agglutininverbindung durch höhere Temperaturen begünstigt, so dass es gelingt, aus agglutinierten Zellen Agglutinine durch Digerieren bei höherer Temperatur wiederzugewinnen [1]). Auch bei niedriger Temperatur fand Landsteiner (211—213) einen geringen Übergang der Agglutinine in das Waschwasser. Am ausgesprochensten liegen diese Verhältnisse bei den Autoagglutininen. Während Ascoli und Klein nur über das gelegentliche Vorkommen von Autoagglutininen berichtet haben, hat Landsteiner (213) Autohämagglutinine in allen daraufhin untersuchten Serumarten angetroffen. Man muss nur zum Nachweis derselben das Serum in der Wärme abscheiden und es dann bei 0° auf die Blutzellen einwirken lassen. „In diesem Falle der Autoagglutination ändert sich das Gleichgewicht in hohem Grade mit der Temperatur, so dass nur bei ziemlich niederer Temperatur die Agglutinationswirkung deutlich wahrnehmbar ist" (Landsteiner und Reich [220]).

Bemerkenswert ist aber, dass trotz der leichten Abspaltbarkeit der Agglutinine der Prozess nicht vollkommen reversibel ist. Das haben Landsteiner und Reich (220) gezeigt, indem sie fanden, dass die Absorptions- und Spaltungskurve sich nicht decken. Es ergibt sich daraus, dass die Annahme von Arrhenius (28, 29), derzufolge die Agglutininbindung eine Verteilung des Agglutinins zwischen zwei Lösungsmitteln darstellt, den Tatsachen widerspricht. — (Vergl. auch die diesbezüglichen Bemerkungen von M. Neisser [325]).

Bei den Ambozeptoren ist ein Abweichen von der Regel bisher nur bei dem eigentümlichen Hämolysin der an paroxysmaler Hämoglobinurie leidenden Patienten bekannt. Donath und Landsteiner (98, 99) haben den höchst interessanten Nachweis gebracht, dass im Serum dieser Kranken ein Ambozeptor vorhanden ist, der auf die eigenen Blutkörperchen wirkt, aber von letzteren nur bei niedriger Temperatur (0—10°) gebunden wird. Kühlt man also das aufgefangene Blut sofort ab und bringt es nach einiger Zeit in den Thermostaten, so tritt Hämolyse ein, während sie bei sofortiger Aufbewahrung des Blutes bei 37° ausbleibt. „Durch Abkühlung und folgende Erwärmung des Hämo-

[1]) Durch chemische Eingriffe (Alkali und Säure) die verankerten Agglutinine wiederzugewinnen, war bereits Hahn und Trommsdorff (Münchener med. Wochenschrift 1900, Nr. 13) gelungen. Die Kenntnis der Agglutininabspaltung durch einfache Digestion der agglutinierten Zellen bei 50° verdanken wir Landsteiner (211).

globinurikerblutes in vitro erhält man ein Paradigma des durch Kälteeinwirkung verursachten Anfalls“ [1]). Die Versuche zeigen gleichzeitig, dass der einmal in der Kälte gebundene Ambozeptor auch bei höherer Temperatur nicht mehr abgespalten wird.

In allen anderen bisher bekannten Fällen wird jedenfalls der Ambozeptor bei höherer Temperatur ebenso gut oder leichter, als bei niederer gebunden, der Reaktionsverlauf ist sogar im ersteren Falle ein beschleunigter. Einige atypische Kombinationen, in denen der Ambozeptor an und für sich überhaupt nicht von den roten Blutkörperchen aufgenommen wird, sondern erst nach seiner Vereinigung mit dem komplettierenden Agens zur Wirkung gelangt, sollen späterer Besprechung vorbehalten bleiben.

Die Untersuchungen von Morgenroth (295) und Muir (316) haben nun gezeigt, dass trotz der offenbar festen Bindung des Ambozeptors eine gewisse Reversibilität der Rezeptor-Ambozeptorverbindung besteht. Fügt man nämlich zu Blutkörperchen, die mit einem Multiplum der Ambozeptoreinheit beladen sind, intakte Blutkörperchen hinzu, so gehen die im Überschuss gebundenen Ambozeptoren auf letztere über. Es findet also ein „Überspringen“ des Ambozeptors von dem Rezeptor einer Blutzelle zu dem Rezeptor einer anderen Blutzelle statt. Der Vorgang findet seine einfachste Erklärung in der von Morgenroth vertretenen Anschauung, dass „es sich bei der Bindung der Ambozeptoren um einen reversiblen Prozess handelt, in dem aber der Gleichgewichtszustand so beschaffen ist, dass sich der in Lösung befindliche Anteil der Ambozeptoren für gewöhnlich der Beobachtung und Messung entzieht“. Die freibleibenden Spuren von Ambozeptoren werden von den neu hinzugefügten Blutzellen gebunden, und es werden dadurch zur Herstellung des Gleichgewichtes wieder minimale Mengen von Ambozeptoren frei [2]). Diese Abspaltbarkeit der gebundenen Ambozeptoren

---

1) Durch diese wichtige Feststellung von Donath und Landsteiner erklären sich wohl auch zum Teil widersprechende Angaben der Autoren über die hämolytische Wirkung des Serums bei paroxysmaler Hämoglobinurie. Dass das Hämoglobinurikerserum die eigenen Blutkörperchen in vitro löst, resp. Autoambozeptoren enthält, wurde schon von verschiedener Seite, insbesondere von Kretz (194), Mattirolo und Tedeschi (280) berichtet. Widal und Rostaine (467—469) glauben, die hämolytische Wirkung des Hämoglobinurikerserums auf das Fehlen von Antiambozeptoren zurückführen zu müssen, deren Vorhandensein im Serum normaler Individuen die Hämolyse verhindert. Die Autoren wollen durch Injektion eines Antiserums (Antiambozeptoren) die Anfälle von Hämoglobinurie durch Kälte verhindert haben, ohne dass aber unter dem Einfluss der Injektion die Erzeugung des von Donath und Landsteiner beschriebenen Phänomens mit dem Serum der Behandelten vereitelt wurde (vergl. auch Eason [103]).

2) Die Erscheinung erinnert an das sogenannte „Abbluten“ gewisser Farbstoffe, als dessen Analogie Korschun und Morgenroth (186) bereits die gleichsinnigen Löslichkeitsbedingungen der in den Organextrakten enthaltenen hämolytischen Substanzen erkannt hatten.

erlischt aber mit der Verankerung des Komplements. Es folgt daraus, dass die Verbindung „Rezeptor-Ambozeptor“ durch die Verankerung des Komplements eine solche Verfestigung erfährt, dass das Abspringen der Ambozeptoren nicht mehr ermöglicht ist[1]).

Im Sinne der Seitenkettentheorie bedeutet die Feststellung des Überspringens der Ambozeptoren eine wichtige Stütze. Ein wesentlicher Punkt der Rezeptorentheorie ist ja die Anschauung, dass Giftbindung und Giftwirkung zwei vollständig unabhängige Funktionen darstellen, die in zwei differente Atomgruppen, die haptophore und die toxophore, lokalisiert werden. Bei den einfachen Toxinen kann man nun Giftwirkung und Bindung nicht ohne weiteres voneinander trennen, da ein Verbrauch bei stattgehabter Wirkung selbstverständlich erscheint. Anderes bei den komplexen Cytotoxinen. Hier ist durch die Differenzierung in Ambozeptor und Komplement gewissermassen eine direkte Trennung der haptophoren und toxophoren Gruppe eingetreten. Der hämolytische Ambozeptor, also der Träger der haptophoren Gruppe, wird gebunden, ist aber an sich ungiftig, und dass der gebundene Ambozeptor auch nicht zu einer etwaigen latenten Giftwirkung verbraucht wird, zeigt eben die durch Morgenroth und Muir erwiesene Möglichkeit, den gebundenen Ambozeptor in seiner ursprünglichen Aktionsfähigkeit wiederzugewinnen.

Bei den einfachen Hämolysinen ist man, da die Bindung von der Hämolyse gefolgt ist, auf die Verwendung der Stromata zu Bindungsversuchen angewiesen. Dass auch hierbei das Hämolysin von den Stromata des empfindlichen Blutes gebunden wird, ohne für eine etwa unbemerkbare Wirkung auf das Stroma verbraucht zu werden, hat Sachs (399) für das Arachnolysin in Analogie der von Morgenroth bei den Ambozeptoren erhobenen Befunde gezeigt. Es gelingt in der Tat, das im Überschuss an die Stromata gebundene Arachnolysin diesen wieder zu entreissen.

Dass die Zelle in der Tat durch die Verankerung des Ambozeptors allein keine Schädigung erfährt, hat Friedberger (128, 129) in einer besonderen Studie durch eine Reihe von Versuchen direkt zu demonstrieren versucht. Es zeigte sich, dass ambozeptorbeladene Bakterien weder der schädigenden Wirkung des Sublimats, noch thermischen Einflüssen gegenüber empfindlicher sind, als normale Bakterien. Zu dem gleichen Ergebnis führten Versuche mit ambozeptorbeladenen Erythrozyten. Über analoge Resultate berichtet Rössle (391) nach Untersuchungen mit hämolytischen Ambozeptoren, Leuchs (228) für die bakteriziden Sera. Nach Rössle können ambozeptorbeladene Blutkörperchen schädigenden Einflüssen gegenüber sogar widerstandsfähiger als die nativen sein. Diese Befunde sind insofern von erhöhter theoretischer Bedeutung, als sie eine

[1]) Muir (316) ist allerdings der Ansicht, dass auch nach Zusatz von Komplement Ambozeptor dissoziiert wird, aber stets allein, und nicht die Verbindung Ambozeptor-Komplement.

besonders vom Baumgarten, Gruber und in gewisser Hinsicht auch von Bordet ausgesprochene Ansicht zu widerlegen geeignet sind, indem sie zeigen, dass von einer Schädigung oder Schwächung der Widerstandsfähigkeit der Zellen durch den Ambozeptor nicht gesprochen werden kann. Eine Schädigung ist aber auch nach der Sensibilisierungstheorie Bordets anzunehmen, derzufolge der Ambozeptor die Zelle in der Weise alteriert, dass sie empfindlich für das Komplement wird.

Auch die Reaktion zwischen Ambozeptor und Zelle ist ebenso wie diejenige, zwischen Agglutinin und Zelle von Arrhenius (28—31) einer physikalisch-chemischen Betrachtungsweise unterworfen worden. Arrhenius gelangt auch hierbei zu der Anschauung, dass die Aufnahme des Ambozeptors durch die Zelle einen Verteilungsvorgang zwischen zwei Lösungsmitteln darstellt. Die mangelhafte Umkehrbarkeit der Reaktion, die Verfestigung der Ambozeptorbindung sprechen entschieden gegen die Zulässigkeit einer solchen Annahme. Insbesondere ergaben die von Manwaring (264—269) unternommenen zahlenmässigen Bestimmungen von freiem und gebundenem Ambozeptor nach der Absorption durch Erythrozyten Zahlen, die der von Arrhenius supponierten physikalisch-chemischen Gesetzmässigkeit durchaus widersprachen. Die Schwierigkeit einer zahlenmässigen Betrachtungsweise überhaupt ergab sich besonders aus dem Umstand, dass sich das mit Blutkörperchen behandelte Ambozeptorserum nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ verändert erwies. So will Manwaring (265, 268, 269) unter gewissen Bedingungen nach dem Digerieren mit Blutzellen mehr freien Ambozeptor nachgewiesen haben, als im nativen Serum, ein Befund, der allerdings paradox erscheint und der weiteren Analyse bedarf[1]). Manwaring (264—269) hat in einer Reihe von Arbeiten, deren ausführliche Wiedergabe zu weit führen würde, die Bedingungen der Serumhämolyse unter Variation der drei in Reaktion tretenden Komponenten (Blutzellen-Ambozeptor-Komplement) in kurvenmässiger Darstellung untersucht. Es ergab sich übereinstimmend die Schwierigkeit, aus den beobachteten Daten Schlüsse auf einen nach physikalisch-chemischen Gesetzen erfolgenden zahlenmässigen Verlauf zu ziehen. Das erscheint bei der komplexen Natur der in Reaktion tretenden Substanzen und der Gegenwart einer Reihe anderer, die Reaktion beeinflussender Stoffe nicht wunderbar, und von einer Reindarstellung der einzelnen Komponenten ist man ja leider noch recht weit entfernt.

---

1) Es wäre vielleicht denkbar, dass in solchen Fällen die Interferenz cytophiler Ambozeptoroide, d. h. Ambozeptormodifikationen, die nur noch die cytophile, aber keine komplementophile Gruppe mehr besitzen, das paradoxe Phänomen verursacht.

b) Über die Beziehungen zwischen Rezeptor, Ambozeptor und Komplement.

Die Auffassung der cytotoxischen Immunkörper als Ambozeptoren hat sich trotz zahlreicher Anfechtungsversuche heute eine wohl allgemeine Anerkennung erworben. Diese von Ehrlich und Morgenroth begründete Anschauung besagt, dass das Komplement in chemischen Beziehungen zum Ambozeptor steht und nicht direkt an die Blutzelle angreift. Demzufolge sind dem Ambozeptor zwei distinkte Atomkomplexe zu vindizieren, die spezifische cytophile Gruppe, durch welche die Verbindung mit der Zelle vermittelt wird, und der komplementophile Komplex, mittelst dessen der Ambozeptor mit den Komplementen reagiert. Die Grundlagen, welche Ehrlich und Morgenroth zur Aufstellung der Ambozeptortheorie führten, seien kurz skizziert. Es ergab sich, dass die im normalen Serum vorhandene aktive Substanz — das Komplement — im Gegensatz zum Ambozeptor von den Blutkörperchen nicht absorbiert wird. Haben dagegen die Blutkörperchen einmal den Ambozeptor gebunden, so gelangt auch das Komplement an sie heran und bewirkt gemeinsam mit dem Ambozeptor die Hämolyse. Bei niedriger Temperatur (0°) wird hingegen nur der Ambozeptor verankert, das Komplement wird auch von den ambozeptorbeladenen Blutkörperchen unter diesen Versuchsbedingungen nicht gebunden [1].

Da sich als tatsächlicher Ausdruck der experimentellen Beobachtung ergeben hatte, dass der Ambozeptor von der Zelle verankert wird, das Komplement hingegen niemals von der intakten Blutzelle, so erscheint als natürlichste Erklärung die in der Ambozeptortheorie zum Ausdruck gebrachte Konzeption. Ihr hat Bordet seine Sensibilisierungstheorie gegenübergestellt, die er durch zahlreiche, scharfsinnig ersonnene Experimente fortgesetzt zu stützen sucht. Nach der Sensibilisierungstheorie stellt der Ambozeptor (substance sensibilisatrice) eine Art Beize dar, welche die Zelle derart alteriert, dass sie nunmehr der Wirkung des Komplements anheimfällt. Die Sensibilisierungstheorie ist also insofern rein spekulativ, als sie der sensibilisierten Zelle eine neue Affinität zum Komplement vindiziert, welche die intakte Blutzelle niemals besitzt.

---

[1]) Es gelingt also durch das Kälteverfahren, das Komplement aus dem aktiven Serum isoliert zu gewinnen, und durch diese von Ehrlich und Morgenroth erhaltenen Versuchsergebnisse war eigentlich erst der zwingende Beweis dafür erbracht, dass das im aktiven Serum enthaltene Hämolysin keine einheitliche Substanz ist, die etwa in eine inaktive Modifikation übergehen und durch geeignete Massnahmen wieder in die aktive Form zurückgeführt werden könnte (ursprüngliche Theorie von R. Pfeiffer), dass vielmehr auch das aktive Hämolysin aus zwei leicht voneinander zu trennenden Komponenten besteht.

In der Tat hat sich bisher in keinem Falle erweisen lassen, dass die roten Blutkörperchen Komplemente zu binden befähigt sind. Erst die aus den roten Blutzellen dargestellten Stromata besitzen nach den Untersuchungen Muirs (316) die für andere Körper- sowie Bakterienzellen bereits durch v. Dungern festgestellte Fähigkeit der Komplementabsorption. Bei der grossen Neigung der Komplemente, an körnigen Substanzen verschiedenster Art anzuhaften, wird man in diesen Fällen mit den allgemeinen Erscheinungen der Flächenanziehung rechnen müssen, wenn man auch daran denken muss, dass viele Zellen Rezeptoren vom Ambozeptortypus besitzen und dadurch in der Lage sein können, Komplemente direkt chemisch zu binden. So haben Hess und Römer (163) elektive antihämolytische Funktionen des Pigmentepithels und der Retina beschrieben, die sie als antikomplementäre Wirkungen charakterisieren konnten, und als deren Ursache sie komplementophile Gruppen in der Netzhaut und im Pigmentepithel annehmen. In analoger Weise hat Römer (389) eine ausgesprochene antihämolytische Wirkung der Linse entdeckt und ist zur Annahme spezifischer komplementophiler Rezeptoren III. Ordnung (d. h. Ambozeptoren) in der Linse gelangt.

Die Blutzellen, denen jede antikomplementäre Wirkung fehlt, sind daher auch aus diesem Grunde zur Analyse der Ambozeptorwirkung besonders geeignet. Nach der Sensibilisierungstheorie muss nun das Auftreten einer, event. vorher latenten Affinität zum Komplement infolge der Verankerung des Ambozeptors angenommen werden. Streng bewiesen kann das unmöglich werden; denn nach der eingetretenen Bindung des Ambozeptors kann die Annahme, dass das Komplement nicht an den Ambozeptor, sondern an einen Zellbestandteil verankert wird, nur rein hypothetischer Natur sein. Bordets Beweisführung musste sich daher auch stets mit indirekten Schlussfolgerungen begnügen und erstreckt sich lediglich auf Einwände gegen die Anschauung Ehrlichs und Morgenroths, dass Ambozeptor und Komplement in direkten Beziehungen zueinander stehen.

Über diese Beziehungen haben sich nun Ehrlich und Morgenroth auf Grund ihrer experimentellen Erfahrungen schon in ihrer ersten Arbeit dahin ausgesprochen, „dass der Immunkörper (Ambozeptor) unter gewissen Bedingungen mit dem Addiment (Komplement) eine lockere chemische, sehr leicht dissoziationsfähige Verbindung eingeht.“ Dass Ambozeptor und Komplement nicht nur bei 0°, sondern auch bei höherer Temperatur (40°) mindestens zu einem sehr beträchtlichen Anteil nebeneinander existieren, hatte sich auch bereits aus einem der ersten Fundamentalversuche Ehrlichs und Morgenroths ergeben. Es wird nämlich auch bei 40° aus einem Ambozeptor und Komplement in entsprechenden Mengen enthaltenden Gemisch innerhalb einer gewissen Zeit vorwiegend der Ambozeptor gebunden, während das Komplement zu einem grossen Teil frei in Lösung bleibt. Es erscheint geboten, auf diese Verhältnisse und die historische Entwickelung ihrer Erforschung etwas ausführlicher einzugehen, um missverständlichen Auffassungen zu begegnen. So hatte Gruber (152, 154) gegen die Ambozeptortheorie den Einwand erhoben, dass die Bindung zwischen Ambo-

zeptor und Komplement, wenn sie einmal in der Wärme eingetreten wäre, auch bei Abkühlung der Flüssigkeit bestehen bleiben müsste, da es eine Dissoziation durch Kälte nicht gebe. Ganz abgesehen davon, dass, wie Morgenroth (296, 297) demgegenüber ausgeführt hat, ein Fortschreiten der Dissoziation mit Temperaturerniedrigung durchaus nichts Ungewöhnliches wäre, sondern nur dafür sprechen würde, dass die Verbindung von Ambozeptor und Komplement unter Wärmeverbrauch, also endothermisch vor sich geht, so zeigen unsere Ausführungen bereits, dass die Prämisse, gegen die sich Grubers Einwand richtet, gar nicht besteht. Denn auch Ehrlich und Morgenroth nehmen an, dass Ambozeptor und Komplement bei höherer Temperatur nicht fest zum Hämolysin vereinigt sind, sondern „dass im Serum Ambozeptor und Komplement bis auf einen praktisch zu vernachlässigenden, d. h. nicht zur Hämolyse ausreichenden geringen Anteil nebeneinander existieren" (Morgenroth [296]). Die Frage, ob bei der Abkühlung eine vollständige Dissoziation stattfindet oder nicht, ist daher für die Ambozeptortheorie belanglos und zudem kaum einer experimentellen Analyse zugänglich, da, wie Morgenroth (297) gezeigt hat, mehr als 20% der zur kompletten Hämolyse notwendigen Ambozeptor- und Komplementmengen sich dem Nachweis entziehen können.

Da nun, wie schon erwähnt, bei einem kurzen Aufenthalt der Blutzellen in dem Ambozeptor-Komplementgemisch auch bei 40° im wesentlichen nur der Ambozeptor gebunden wird, bei längerem Aufenthalt aber vollständige Hämolyse eintritt, so konnte schon aus diesen ersten Feststellungen Ehrlichs und Morgenroths der Schluss gezogen werden, dass der an die Zelle verankerte Ambozeptor das Komplement mit erheblich gesteigerter Energie an sich reisst, mit anderen Worten, dass durch die Bindung des Ambozeptors an die roten Blutkörperchen die Beziehungen von Ambozeptor und Komplement den ihnen im freien Zustand der Komponenten zukommenden Charakter einer dissoziierten Verbindung verlieren. In diesem Sinne stellen spätere Versuche Bordets eine schöne Bestätigung dar. Bordet zeigte nämlich, dass das Komplement in einem Gemisch von Ambozeptor und Komplement zur Wirkung gelangt, wenn ein anderer spezifischer Ambozeptor mit den zugehörigen Blutzellen in das Gemisch eingeführt wird. Auf Grund der von Ehrlich und Morgenroth vertretenen Auffassung einer lockeren dissoziierten Verbindung zwischen Ambozeptor und Komplement ist es natürlich ohne weiteres verständlich, dass das Komplement für die durch den an die Zelle verankerten Ambozeptor dargebotene höhere Avidität disponibel ist. Ein Einwand gegen die Ambozeptortheorie kann also in dieser Beobachtung nicht erblickt werden.

Der Versuch scheint auf den ersten Blick überhaupt nicht bedeutungsvoll für

die Ambozeptor-Komplementfrage, wenn man eine Vielheit der Komplemente im Serum annimmt. Es muss hier aber daran erinnert werden, dass wir Bordet den wichtigen Nachweis verdanken, dass ambozeptorbeladene Blutkörperchen ein aktives Serum seiner sämtlichen Komplementfunktionen berauben. Der von Bordet daraus gezogene Schluss auf die Einheitlichkeit des Komplements ist von Ehrlich und Sachs als ungerechtfertigt zurückgewiesen worden. Ehrlich und Morgenroth haben nämlich eine Vielheit der komplementophilen Gruppen im Immunserum angenommen und erwiesen, und Ehrlich und Marshall haben durch besondere Versuche weitere Beweise für die „Polyzeptor"-Natur des Ambozeptors erbracht. Es ist daher mit der Ambozeptortheorie und mit der Vielheit der Komplemente ohne weiteres vereinbar, wenn die Ambozeptoren eines Immunserums mit allen Komplementen des Serums in Reaktion treten können.

Bordet hat also dem von Ehrlich und Morgenroth erkannten Prinzip der Hämolysinwirkung zwei weitere Ergänzungen hinzugefügt, von denen die eine die Ansicht von der lockeren Bindung zwischen freiem Ambozeptor und Komplement bestätigt, die andere die Tatsache betrifft, dass mit der Hämolysinwirkung ein Komplementverbrauch vergesellschaftet ist und letzterer sich auf alle Komplementfunktionen des Serums beziehen kann. Die fundamentale Feststellung aber, dass die mit Ambozeptor beladene Zelle im Gegensatz zur nativen das Komplement bindet und seiner Wirkung anheimfällt, ist das Verdienst Ehrlichs und Morgenroths[1]).

Die gegebenen Ausführungen werden genügen, um zu zeigen, dass die von Ehrlich und Morgenroth aufgestellten Grundsätze der Cytotoxinwirkung mit den weiter erschlossenen Prinzipien der Hämolysinwirkung durchaus im Einklang stehen. Ob Ambozeptor und Komplement in der zellfreien Flüssigkeit völlig frei nebeneinander existieren, oder ob ein stark dissoziiertes Reaktionsgemisch resultiert, ist für die Ambozeptortheorie zunächst eine Frage von untergeordneter Bedeutung. Tatsache ist, dass in der Regel die feste Bindung des Komplements erst nach der Verankerung des Ambozeptors an die Zelle erfolgt. Es darf dieser Wirkungsmechanismus natürlich nicht als unumstössliches Gesetz auf alle komplexen Cytotoxine bezogen werden. Es erscheint von vorneherein wahrscheinlich, dass die relative Avidität von komplementophiler und cytophiler Gruppe nicht immer dem gleichen Schema folgt. Die geschilderten Beziehungen gelten daher zunächst nur für die immunisatorisch erzeugten Hämolysine. Für andere Hämolysine und sonstige

---

[1]) Das hat auch Bordet anerkannt, indem er (Annales de l'Institut Pasteur 1900) schreibt: „C'est là le fait de la fixation de l'alexine par les globules sous l'action de la sensibilisatrice, fait important, dont MM. Ehrlich et Morgenroth ont les premiers publié la démonstration expérimentale." Im Gegensatz dazu steht eine Bemerkung Bordets (59) aus der jüngsten Zeit, in der er für sich in Anspruch nimmt, zum ersten Male bewiesen zu haben, „dass die durch den Ambozeptor sensibilisierten Blutkörperchen oder Mikroben, mit dem Komplement vermischt, eine grosse Avidität für dieses zeigen, es absorbieren und auf diese Weise der umgebenden Flüssigkeit entziehen".

Cytotoxine, Bakteriolysine etc. muss die Analyse im Einzelfall über die einschlägigen Verhältnisse Aufschluss geben. So hat sich bei den Hämolysinen des normalen Serums bereits in mehreren Fällen ein Abweichen von der für die immunisatorisch erzeugten Hämolysine geltenden Norm ergeben. Zur Beurteilung der Bindungsenergie normaler Ambozeptoren muss man berücksichtigen, dass die immunisatorisch erzeugten Ambozeptoren nach ihrer Genese gewissermassen eine Auslese der avidesten cytophilen Gruppen darstellen. Es wird also nicht wunderbar erscheinen, wenn man bei normalen Ambozeptoren die starke Avidität der cytophilen Ambozeptorgruppe oftmals vermisst. Andererseits können auch die Bindungsverhältnisse zwischen komplementophiler Gruppe und Komplement eine Abweichung im Sinne einer Aviditätssteigerung erfahren, worauf auch die mannigfach im normalen Serum beobachteten Antikomplemente, welche nach Ehrlich und Morgenroth gleichfalls als Ambozeptoren aufzufassen sind, hinweisen. Es können daher auch Kombinationen vorkommen, in denen die Avidität der komplementophilen Gruppe diejenige der zytophilen überwiegt, so zwar, dass die cytophile Gruppe an sich überhaupt sehr schwach oder gar nicht mit dem Zellrezeptor reagiert und erst nach Vereinigung der komplementophilen Gruppe mit dem Komplement eine derartige Aviditätssteigerung erfährt, dass nunmehr das gebildete Hämolysin von dem Zellrezeptor verankert wird. Ein solcher Fall ist in der Tat bereits vor einigen Jahren von Ehrlich und Sachs beschrieben worden, und Sachs (400) hat über weitere analoge Beobachtungen berichtet, so dass die an und für sich schwache Reaktionsfähigkeit bei den normalen Ambozeptoren durchaus nicht so vereinzelt vorzukommen scheint. Besonders eklatant liegen die Verhältnisse bei den Hämolysinen der Schlangengifte, indem hierbei das als Ambozeptor anzusprechende Prinzip des Schlangensekrets überhaupt nicht von den roten Blutkörperchen gebunden wird und erst nach der Vereinigung mit dem als Komplement fungierenden Lezithin zur Wirkung gelangt. Die Besprechung des besonders durch die Arbeiten von Kyes erkannten Wirkungsmechanismus der Schlangengifthämolyse bleibt einem besonderen Abschnitt vorbehalten (IV, c).

Die durch die geschilderten Versuche direkt erwiesene Vereinigung von Ambozeptor und Komplement musste natürlich besonders gravierend gegen die Sensibilisierungstheorie sprechen. Der zwingenden Beweiskraft, die sich aus der Tatsache ergibt, dass der Ambozeptor allein überhaupt nicht von den roten Blutkörperchen gebunden wird, kann man nicht mit der Auffassung begegnen, dass eine ausgesprochene Umkehrbarkeit der Reaktion zwischen Ambozeptor und Zelle besteht, so dass die Blutkörperchen die Sensibilisierung wieder verlören. Denn dieser Einwand,

der vor einigen Jahren von Bordet (57) erhoben wurde, ist ja in Wirklichkeit gar kein Einwand. Besteht doch gerade in dem Mangel der Bindung oder in der vollkommenen Reversibilität — wie man es nun ausdrücken will — das Ausschlaggebende und für die Ambozeptortheorie Beweisende. Bordet hat wohl später auch erkannt, dass es nicht so leicht angeht, über diese Befunde hinwegzukommen, wenn man die Sensibilisierungstheorie beibehalten will. Er hat daher die ursprünglich von Ehrlich und Sachs beschriebene Kombination gemeinsam mit Gay (60) zum Gegenstand einer eingehenden Studie gemacht. Diese Arbeit ist soeben erschienen, bei der Bedeutung der Frage möchte ich es aber nicht unterlassen, wenigstens kurz auf die von Bordet und Gay angeregte Diskussion einzugehen. Der behandelte Fall betrifft die Hämolyse des Meerschweinchenblutes durch die kombinierte Wirkung von inaktivem Rinderserum und aktivem Pferdeserum. Da letzteres an und für sich nicht hämolytisch wirkt, musste natürlich angenommen werden, dass das inaktive Rinderserum als Ambozeptor an der Reaktion beteiligt ist. Da nun aber die mit inaktivem Rinderserum vorbehandelten und abzentrifugierten Erythrozyten sich dem aktiven Pferdeserum gegenüber ebenso refraktär verhielten, wie die nativen Blutzellen, schlossen Ehrlich und Sachs, dass der Ambozeptor sich erst mit dem Pferdekomplement vereinigt haben müsste, um von den roten Blutkörperchen gebunden zu werden. Demgegenüber wenden Bordet und Gay (60) ein, dass der Ambozeptor nach ihrer Ansicht gar nicht im inaktiven Rinderserum, sondern im Pferdeserum enthalten sei. Wenn trotzdem das Pferdeserum nicht hämolytisch wirkt, so liegt dies nach Bordet und Gay daran, dass zwar Ambozeptor und Komplement des Pferdeserums von den Meerchweinchenblutkörperchen absorbiert werden, zum Eintritt der Hämolyse aber noch die Mitwirkung eines unbekannten, im inaktiven Ochsenserum enthaltenen Stoffes, den die Autoren „Kolloid" bezeichnen, notwendig ist[1]).

Der Grundversuch, durch den Bordet und Gay zu dieser Anschauung geführt wurden, besteht darin, dass Rinderblutkörperchen, welche mit den Ambozeptoren eines spezifischen Immunserums beladen sind, sich in aktivem Pferdeserum nicht lösen, dagegen bei gleichzeitiger Gegenwart von inaktivem Rinderserum der Hämolyse anheimfallen[2]).

Ein Teil der weiteren von Bordet und Gay beigebrachten experimentellen Daten ist übrigens nicht neu, sondern bereits durch eine Arbeit von Browning (67) bekannt. Browning hat in der Tat gezeigt, dass im Pferdeserum ein gegen Meerschweinchenblutzellen gerichteter Ambozeptor vorhanden ist, der mit dem eigenen Komplement

---

[1]) Erwähnt sei, dass bereits Manwaring (272) thermostabile Serumstoffe beschrieben hat, welche die Hämolyse und Agglutination zu steigern befähigt sein sollen. Manwaring hält sie für eigenartige Substanzen und bezeichnet sie „Auxilysine".

[2]) Native Rinderblutzellen lösen sich natürlich nicht in einem Gemisch von inaktivem Rinderserum und aktivem Pferdeserum.

reagiert, ohne hämolytisch zu wirken. Es erklärt sich dadurch die von Klein (181) beobachtete Tatsache, dass Pferdeserum, das mit Meerschweinchenblutkörperchen digeriert ist, nicht mehr im Verein mit inaktivem Rinderserum hämolytisch wirkt. Dass diese Feststellung an sich durchaus nicht der von Ehrlich und Sachs gegebenen Deutung widerspricht, ergibt sich aus den Ausführungen Brownings. Ebenso hat bereits Browning gezeigt, dass das Pferdekomplement durch ambozeptorbeladene Rindererythrozyten, aber nicht durch native, ohne hämolytisch zu wirken, absorbiert wird.

Bordet und Gay nehmen, wie erwähnt, an, dass die Hämolyse in diesen Fällen nur deshalb ausbleibt, weil das notwendige „Kolloid" des Rinderserums fehlt. Dieses „Kolloid" soll erst dann absorbiert werden, wenn die Blutkörperchen bereits Ambozeptor und Komplement gebunden haben. Die Probe auf die Richtigkeit dieser Auffassung würde darin bestehen, dass Meerschweinchenblutkörperchen nach Vorbehandlnng mit aktivem Pferdeserum, das ja nach Bordet und Gay den zur Wirkung gelangenden Ambozeptor enthalten soll, der Hämolyse anheimfallen, wenn ihnen nunmehr inaktives Rinderserum zugefügt wird. Dieses Experimentum crucis ist den Autoren nicht geglückt. Es trat in einem solchen Versuch keine Hämolyse ein. Das suchen nun Bordet und Gay in der Weise zu erklären, dass sie die bei solcher Versuchsanordnung stark in Erscheinung tretende Agglutination [1]) für das Ausbleiben der Hämolyse verantwortlich machen. Dass unter den beschriebenen Bedingungen die Blutkörperchen nicht gelöst werden, hat übrigens schon Klein beschrieben, und vom Standpunkte Ehrlichs und Sachs' ist dieser Befund durch Browning erörtert worden. Das Komplement sitzt ja durch Vermittelung des Pferdeambozeptors an die Blutzellen fest gebunden, ohne für diesen Ambozeptor dominant zu sein, d. h. ohne hämolytisch zu wirken. Wird nun erst nachträglich der Rinderambozeptor zugefügt, für den das Komplement dominant ist, so kann es durch die eingetretene Verfestigung der Bindung nicht mehr an ihn herangelangen; die Hämolyse muss also ausbleiben. Zu bemerken ist hierbei allerdings, dass Bordet und Gay angeben, dass die mit aktivem Pferdeserum vorbehandelten und sodann in inaktivem Rinderserum aufgeschwemmten Meerschweinchenblutzellen auch in einem frisch hergestellten Gemisch von aktivem Pferde- und inaktivem Rinderserum nicht gelöst werden. Es lassen sich aber auch hierbei Möglichkeiten, die eine Erklärung im Sinne von Ehrlich-Sachs und Browning zuliessen, nicht ausschliessen, ohne dass man genötigt wäre, zu der Agglutination als hämolysehemmenden Faktor seine Zuflucht zu nehmen. Man könnte z. B. annehmen, dass der Pferdeambozeptor von denselben Rezeptoren wie der Rinderambozeptor verankert sind, und dass durch die vorherige Absorption des Pferdeambozeptors die ambozeptorbindenden Gruppen bereits besetzt sind. Wie dem auch sei, jedenfalls scheint uns in der Argumentierung von Bordet und Gay das wichtigste Beweisglied vorläufig zu fehlen und die von ihnen beschriebene sonderbare Funktion des Rinderserums einer weiteren Analyse bedürftig zu sein.

Die Mitwirkung des von den Autoren supponierten „Kolloids" ist vorläufig dem Verständnis kaum zugänglich. Es würde zu weit führen, hier auf alle weiteren Details und Möglichkeiten der Deutung näher einzugehen. Sollte aber selbst in dem beschriebenen Falle die von Bordet und Gay vertretene Auffassung sich als die richtige erweisen, so würde sie ebensowenig gegen die Ambozeptorkonzeption sprechen, als sie in irgend einer Weise die Sensibilisierungstheorie zu stützen geeignet ist. Es würde ja nur ein einzelnes Argument für die direkten Beziehungen

---

[1]) Die von Bordet und Gay beschriebene Agglutination durch das Zusammenwirken von zwei Substanzen, die an und für sich nicht agglutinierend wirken, steht übrigens in völliger Analogie mit den gleichsinnigen Beobachtungen Muirs und Brownings (321).

zwischen Ambozeptor und Komplement wegfallen, ohne dass ein Beweis im gegenteiligen Sinne dafür einträte. Nach einer Berechtigung zu dem vehementen Angriff, den Bordet und Gay auf Grund der beschriebenen Versuche gegen die Ambozeptortheorie unternehmen, muss man daher vergeblich fragen. Dazu kommt noch, dass der von Bordet und Gay gewählte Fall nicht mehr vereinzelt geblieben ist, sondern heute nur ein Beispiel einer Reihe analoger Kombinationen darstellt (vergl. Sachs [400]), und es müsste natürlich gefordert werden, dass in allen diesen Fällen, die von Ehrlich und Sachs gegebene Deutung nicht zutreffend ist. Besonders aber dürfte es bei den völlig analog liegenden Bedingungen der Hämolyse durch Schlangengift und Lezithin unmöglich sein, die von Bordet-Gay versuchte Deutung zu akzeptieren.

Der Ambozeptortheorie kann es aber überhaupt nicht Abbruch tun, wenn ein einzelner zu ihrer Stütze herangezogener Versuch seine Beweiskraft einbüsst. Denn das Beweismaterial für die direkten Beziehungen von Ambozeptor und Komplement ist heute dermassen gehäuft, dass man getrost auf das eine oder andere Glied verzichten kann, zumal es nicht gelungen ist, auch nur eine einzige Tatsache beizubringen, welche für die direkte Wirkung des Komplementes auf die sensibilisierte Zelle spricht. Für die engen Beziehungen zwischen Ambozeptor und Komplement spricht zunächst die allgemeine Erfahrung, dass die Ambozeptoren fast stets durch die Komplemente der gleichen Tierart am besten komplettiert werden (vergl. Ehrlich [105]). Ich erinnere ferner an neuere Beobachtungen von Muir (316, 317), aus denen hervorgeht, dass der Komplementverbrauch in direkter Proportion zu der Menge des gebundenen Ambozeptors steht, Tatsachen, die ohne die Annahme einer direkten Beziehung zwischen Ambozeptor und Komplement kaum zu verstehen sind.

Auch an die vielbesprochene, von Neisser und Wechsberg entdeckte Komplementablenkung durch überschüssigen Ambozeptor sei an dieser Stelle nochmals erinnert. Die Deutung dieses Phänomens im Sinne einer Ablenkung des Komplements durch freien Ambozeptor hat allerdings durch die neuesten Forschungsergebnisse eine gewisse Beeinträchtigung erfahren, so dass Einwände geäussert wurden, die eine erneute Prüfung erheischen würden. Es hat sich nämlich gezeigt, dass man Antikörper vom Ambozeptorcharakter nicht nur gegen Zellen, sondern auch gegen gelöste Eiweissstoffe erzeugen kann. Das Verdienst dieser wichtigen Entdeckung gebührt Gengou (147). Das Vorhandensein dieser Ambozeptoren wird aus der schon besprochenen Fähigkeit des an das empfindliche Substrat gebundenen Ambozeptors, das aktive Serum seiner sämtlichen Komplementfunktionen zu berauben, erkannt, ein Verfahren, das Bordet und Gengou zuerst zum Ambozeptornachweis heran-

gezogen haben[1]). Wenn nun einerseits in der die Zellen umgebenden Flüssigkeit Eiweissstoffe, andererseits im Immunserum Ambozeptoren enthalten sind, welche auf diese Eiweissstoffe wirken, so ist leicht ersichtlich, dass durch die ambozeptorbeladenen Eiweissstoffe unter gewissen Bedingungen eine antikomplementäre Wirkung verursacht werden kann, welche nicht anders in Erscheinung tritt, als das Neisser-Wechsbergsche Phänomen. In der Tat hat Buxton (74) die beschriebene Möglichkeit ausführlich diskutiert und auf experimenteller Basis zu stützen gesucht. Er konnte jedoch weder diese Theorie, noch allerdings die von Neisser und Wechsberg vertretene mit dem gesamten Tatsachenmaterial in völligen Einklang bringen und glaubt, dass die Erklärung vielleicht auf physikalischem Wege gelingen würde. Die Versuche von Buxton beziehen sich nur auf bakterizide Sera, und in der Tat ist ja die Neisser-Wechsbergsche Komplementablenkung nur bei solchen, nicht bei hämolytischen Immunseris beobachtet worden. Gay (145) hat später auf Grund des gleichen Gedankenganges, wie Buxton, die interferierende Wirkung von freien Eiweissstoffen, die durch Vermittelung ihrer Antikörper das Komplement absorbieren, für die Komplementablenkung verantwortlich gemacht, ohne aber experimentelle Beweise dafür zu erbringen. Die Versuche von Gay betreffen lediglich die Hämolyse und zeigen, dass ein Zusatz von gleichartigem Serum zu den Blutkörperchen die hämolytische Wirkung grosser Ambozeptormengen hemmt. Dieses Resultat erscheint selbstverständlich, da einmal eben durch das Zusammenwirken von Serumeiweiss und Immunserum eine Komplement bindende Wirkung entsteht und ferner zur Demonstration dieser Komplementbindung erheblich grössere Mengen Immunserum notwendig sind, als zur Auflösung der Blutzellen. Um diese Verhältnisse auf die Komplementablenkung durch bakterizide Sera zu übertragen, muss man annehmen, dass in den Bakterien enthaltene Bestandteile auch in die umgebende Flüssigkeit übergehen. Damit diese freien Bakterienstoffe zur komplementbindenden Wirkung gelangen, wäre ein grösserer Zusatz von Immunserum notwendig, als zur bakteriziden Wirkung hinreicht. Es würden also den von Neisser und Wechsberg beobachteten analoge Befunde resultieren, es würde sich auch um eine Komplementablenkung handeln, bei der aber nicht freie Ambozeptoren, sondern mit Antikörper beladene gelöste Elemente den hemmenden Faktor darstellten. Die Entscheidung über diese Frage muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Es sei bemerkt, dass die von Morgenroth (299) beschriebenen und im Sinne einer Komplementablenkung durch die Kombination eines hämolytischen Ambozeptors

[1]) Die detaillierte Besprechung bleibt dem Kapitel „Antihämolytische Wirkungen" (VI, b) vorbehalten.

mit dem Antiambozeptor gedeuteten Erscheinungen eine andersartige Erklärung erfahren müssen (Bordet [58], Ehrlich und Sachs [107], Morgenroth [303]). Das ergibt sich schon aus der noch zu besprechenden Tatsache, dass die Antiambozeptoren nicht auf die zytophile, sondern auf die komplementophile Ambozeptorgruppe wirken. Es handelt sich in den erwähnten Versuchen Morgenroths entweder um die Wirkung eines gegen die komplementophile Gruppe gerichteten Antiambozeptors und um gewisse dabei zu beachtende komplizierte Verhältnisse, auf die Ehrlich und Sachs (107) hingewiesen haben, oder aber um die komplementabsorbierende Wirkung der mit ihren Antikörpern beladenen Eiweissstoffe.

Sollte aber auch die von Neisser und Wechsberg gegebene Deutung eine Modifikation erfahren müssen, so kann auch das die Ambozeptortheorie nicht mehr tangieren, da ausser den schon erwähnten noch eine weitere Reihe zwingender Beweisgründe zur Verfügung stehen. Auch die Diskussion der Ablenkungstheorie von gegnerischer Seite hat zur Vergrösserung des Beweismaterials beigetragen. So hat Gruber (153) als Einwand angeführt, dass die hemmende Wirkung durch Antikomplemente verursacht sein könnte und sich dabei auf einen Versuch gestützt, in dem es ihm nicht gelang, die hemmenden Stoffe eines Immunserums durch Bindung an die Bakterien zu entfernen. Ein solcher Befund stellt allerdings nur eine Ausnahme dar. Die von Lipstein, Levaditi (231) und Wechsberg (461, 462) daraufhin gerichteten Nachprüfungen haben übereinstimmend ergeben, dass es sich bei der Komplementablenkung nicht um die Wirkung von Antikomplementen handelt[1]. Dagegen kann, wie Wechsberg (462) gefunden hat, in alten Immunseris das Vorhandensein von Antikomplementen vorgetäuscht werden, dadurch, dass bakterizide Ambozeptoren beim Lagern durch Zerstörung der cytophilen Gruppe in „komplementophile Ambozeptoide" übergehen können. Vielleicht hat mit dieser Umwandlung in Ambozeptoide noch eine Steigerung der Avidität zum Komplement verknüpft. Solche komplementophile Ambozeptoide hat Wechsberg nicht nur im Immunserum, sondern auch im normalen Serum beim Lagern entstehen sehen, und von Levaditi (231) erhobene Befunde lassen es wahrscheinlich erscheinen, dass auch beim Erhitzen bakterizide Ambozeptoren die gleiche Modifikation erleiden. Für die hämolytischen Ambozeptoren haben E. Neisser und Friedemann (324) die Bildung komplementophiler Ambozeptoide festgestellt, was bisher allerdings nur unter pathologischen

---

[1]) Levaditi (232) hat übrigens gegen die Neisser-Wechsbergsche Deutung eingewandt, dass ihm der Nachweis wirksamer bakterizider Substanz in der Flüssigkeit bei der Komplementablenkung nicht gelungen sei. Ein stichhaltiger Einwand ist darin nicht zu erblicken (vergl. die Ausführungen Ehrlichs [105]). Levaditi will den Mechanismus der Komplementablenkung mit der Annahme erklären, dass im Immunserum neben dem bakteriziden Ambozeptor ein „inaktiver" Ambozeptor in geringerer Konzentration vorhanden ist, der sich mit den Bakterien verbindet und mit grosser Energie das Komplement verankert, ohne bakterizid zu wirken. Levaditi fusst also in seinen Deduktionen gleichfalls auf der Ambozeptortheorie.

Verhältnissen (im Serum Urämischer) mit Sicherheit nachzuweisen gelang[1]). Auch Befunde von P. Th. Müller (307), nach denen eine hemmende Wirkung gewisser Sera erst nach dem Inaktivieren der Sera auftrat, sind vielleicht auf dieselbe Ursache zurückzuführen, wenngleich sie durch Müller eine andersartige Deutung erfahren haben. Jedenfalls liegt es auf der Hand, dass der Nachweis der komplementophilen Ambozeptoide[2]) eine weitere wertvolle Stütze für die Ambozeptornatur der zytotoxischen Immunkörper darstellt. Die Wirkung komplementophiler Ambozeptoide entspricht ja durchaus der von Neisser und Wechsberg gegebenen Erklärung der Komplementablenkung durch überschüssiges Immunserum.

Andererseits ist natürlich anzunehmen, dass durch Zerstörung der komplementophilen Gruppe „cytophile Ambozeptoide" entstehen können, welche ihre Wirkung darin äussern werden, dass sie zwar von den Zellrezeptoren gebunden werden, aber nicht die Aufnahme von Komplement bedingen, also die Zellen nicht „sensibilisieren". Solche Ambozeptoide sind von Moreschi (290) aus den isolytischen Ambozeptoren des Menschenserums durch Erhitzen auf 55° erzeugt worden, und ihre Existenz spricht wiederum für die Richtigkeit der Ambozeptorkonzeption. Denn es ergibt sich ja daraus, dass dem Ambozeptor neben der cytophilen Gruppe noch ein anderer Atomkomplex vindiziert werden muss, der für die „Sensibilisierung" notwendig ist.

---

1) Dieses zuerst von E. Neisser und Döring bei Urämie beschriebene Phänomen besteht darin, dass das inaktivierte (56°) Serum des Patienten die Hämolyse durch das gleiche aktive Serum hemmt. Neisser und Friedemann (324) schlossen auf die Bildung von Ambozeptoiden, weil bei 51° das Serum bereits inaktiv war, aber noch keine hemmende Wirkung entfaltete. Die weiteren zahlreichen Arbeiten über diesen Gegenstand (von Bergmann und Keuthe [50], Hedinger [159], Laqueur [225], Lüdke [254, 255], Micheli [285, 286], Senator [416], Strauss [426], Wolze [473] u. a.) differieren erheblich, und es scheint hervorzugehen, dass das Phänomen weder bei Urämie stets anzutreffen, noch für Urämie spezifisch ist. Besonders sei auf die neuere Arbeit von Bergmanns und Keuthes (50) verwiesen, welche die Hemmung der Hämolyse durch inaktivierte menschliche Sera eingehend analysiert haben. Sie bestätigen im wesentlichen die Angaben von Neisser und Friedemann; im Serum eines Karzinomkranken sahen sie die hemmende Wirkung allerdings schon beim Erhitzen auf 51° eintreten. Auch wird nach ihren Versuchen die hemmende Wirkung durch Erhitzen auch dann hervorgerufen, wenn die Ambozeptoren vorher aus dem Serum entfernt sind; von Bergmann und Keuthe halten daher die hemmende Wirkung für antikomplementär. Laqueur (225) hat die Frage experimentell an Tieren in Angriff genommen, konnte aber das Hemmungsphänomen im Blute künstlich urämisch gemachter Hunde (beiderseitige Nephrektomie, Injektion von Urannitrat und Kantharidin) nicht nachweisen.

2) Die Wirkung der komplementophilen Ambozeptoide entspricht durchaus derjenigen der Antikomplemente. Die Antikomplemente stellen ja nach Ehrlich und Morgenroth nichts anderes dar als Ambozeptoren, die eine besonders starke Affinität zum Komplement besitzen, und es ist wohl anzunehmen, dass viele als Antikomplemente beschriebene Stoffe normaler Sera auch komplementophile Ambozeptoide sein können.

Noch eklatanter wird aber die Existenz dieser zweiten Gruppe und zugleich ihr „antigener" Charakter demonstriert durch die Tatsache, dass man einen Antikörper gegen die komplementophile Gruppe erzeugen kann. Dass ein derartiger Antiambozeptor ein Postulat der Ambozeptortheorie darstellt, hat Ehrlich schon im Jahre 1900 (Croonian Lecture) hervorgehoben; er vertrat damals die Auffassung, dass zwei Typen von Antiambozeptoren denkbar sind, ein Antikörper der cytophilen und ein Antikörper der komplementophilen Gruppe. Die immunisatorisch erzeugten Antiambozeptoren waren ursprünglich von Ehrlich und Morgenroth als Antikörper der cytophilen Gruppe aufgefasst werden. Bordet (58) hat nun gezeigt, dass diese Auffassung nicht zu Recht besteht.

Es ist ihm der sichere Nachweis gelungen, dass die immunisatorisch erzeugten Antiambozeptoren nicht an der cytophilen Gruppe angreifen, sondern derart auf den Ambozeptor wirken, dass letzterer zwar von den roten Blutkörperchen gebunden wird, dem Komplement aber der Zugang gewehrt ist. Die Versuchsresultate sind von Ehrlich und Sachs (107), Muir und Browning (320), von Shibayama und Toyoda (418) auch für die bakteriziden Ambozeptoren vollauf bestätigt worden, und wir werden auf die experimentellen Beweisgründe noch an anderer Stelle zurückkommen. Im Sinne der Ambozeptortheorie aber bedeutet gerade dieser Fortschritt der Erkenntnis eine wesentliche Bestätigung. Denn die Existenz der cytophilen Gruppe war von jeher ausser Zweifel. Ihre Annahme ist ja lediglich der Ausdruck dafür, dass der Ambozeptor einerseits von der Blutzelle gebunden wird, also Affinitäten zu ihr besitzt, andererseits durch die Einführung der Zelle in den lebenden Organismus als Reaktionsprodukt desselben entsteht. Ist aber nun für den Antiambozeptor erwiesen, dass sein Angriffspunkt nicht in der cytophilen Gruppe gelegen ist, so gelangt man zu der notwendigen Konsequenz, dem Ambozeptor noch andere Affinitäten als diejenige zur Zelle zu vindizieren, was eben in dem Begriff des Ambozeptors, resp. Polyzeptors ausgedrückt ist. Dass der Antiambozeptor wirklich in die komplementophile Gruppe eingreift, ergibt sich schon daraus, dass er, wie ein Komplementoid die Verankerung des Komplements vereitelt. So hat Bordet selbst den zwingendsten Beweis für die Existenz der komplementophilen Ambozeptorgruppe erbracht und damit der Sensibilisierungstheorie den Boden entzogen.

Der Forderung der direkten Darstellung der cytotoxischen Verbindung aus den beiden Komponenten (Ambozeptor und Komplement) dürfte in absehbarer Zeit bei den Cytotoxinen des Blutserums kaum genügt werden können. Wenn auch nicht zu bezweifeln ist, dass bei manchen Serumhämolysinen die Verwandtschaft des freien Ambozeptors zum Komplement gross genug ist, um die Verbindung einzugehen, so

scheitern doch alle daraufhin gerichteten Versuche an der hohen Labilität der reagierenden Komponenten, besonders der Komplemente. Es ist aber gelungen, auch diese Lücke auszufüllen durch die Erforschung der hämolytischen Wirkungen der Schlangengifte, welche eine völlige Analogie mit den Wirkungen der Serumcytotoxine ergeben hat.

c) Die hämolytische Wirkung der Schlangengifte[1]).

Nachdem Flexner und Noguchi (117) erkannt hatten, dass das Schlangengift seine hämolytische Wirkung nach Art der Ambozeptoren unter Beteiligung gewisser Bestandteile des Blutserums entfaltet, nachdem ferner Calmette (77) gezeigt hatte, dass sich die aktivierende Substanz des Serums von den Komplementen durch ihre grosse Thermostabilität unterscheidet, gelangte Preston Kyes (197) zur Entdeckung der fundamentalen Tatsache, dass die hämolytischen Ambozeptoren der Schlangengifte durch Vermittelung des Lezithins zum hämolytischen Gift werden. Damit war zum ersten Male eine chemisch definierte Substanz aufgefunden, die im Sinne von Komplementen wirkt. Da nun das Lezithin in den tierischen Säften und Geweben weit verbreitet vorkommt, so ist es klar, dass auch das Blutserum aktivierend auf den Schlangengiftambozeptor wirken wird und auf diese Weise die Beteiligung eigentlicher Komplemente bei der Hämolyse vortäuschen kann. Dies um so mehr, als es Kombinationen gibt, in denen das frische Serum, aber nicht mehr das auf 56° erhitzte den Schlangengiftambozeptor komplettiert. Es ist jedoch zu bedenken, dass das Lezithin sich sehr leicht mit anderen Substanzen (Eiweissstoffen etc.) zu Doppelverbindungen paart und dabei die Temperatur eine wesentliche Rolle spielen kann. Eine weitere Temperatursteigerung (etwa auf 100°) kann das Lezithin sogar wieder frei machen. So haben Kyes und Sachs (201) gezeigt, dass ein Gemisch von Hämoglobin und Lezithin aktivierend wirkt, aber beim Erhitzen auf 62° diese Funktion verliert. Man muss daher zugeben, dass die scheinbare Inaktivierung der Sera bei der Schlangengifthämolyse durchaus nicht für das Vorhandensein echter Komplemente spricht, vielmehr in den eigentümlichen Verbindungen des Lezithins ihre Erklärung findet. Es kann sich in den meisten Fällen schon deshalb nicht um thermolabile Komplemente handeln, weil die aktivierende Fähigkeit des Serum auch dann, wenn sie dem frischen Serum fehlt oder nach Erhitzen auf 56° aufgehoben ist, beim Erhitzen auf 100° wieder zutage tritt.

[1]) Es soll in diesem Abschnitt nur ein kurzer Überblick über dieses Gebiet unter besonderer Berücksichtigung der für die Ambozeptortheorie wichtigen Punkte gegeben werden; im übrigen sei auf die von mir jüngst im Biochemischen Zentralblatt (23) gegebene zusammenfassende Darstellung verwiesen.

Jedoch bleiben einige Fälle übrig, in denen sich echte Komplemente nicht ohne weiteres ausschliessen lassen (Kyes und Sachs [201]), wenngleich Kyes (198) geneigt ist, die Wirkung der als Komplemente des Kobragiftes angesprochenen Stoffe des Serums als eine indirekte aufzufassen, indem durch die Einwirkung des Serums, wie dies auch durch die Einwirkung gewisser indifferenter Substanzen (Öle, reine Fettsäuren) einzutreten scheint, eine Lockerung des in den roten Blutkörperchen enthaltenen Lezithins erfolgen soll, so dass letzteres nunmehr auf den Kopraambozeptor aktivierend wirken kann. Flexner und Noguchi (117, 118) unterscheiden im Schlangengift isokomplementophile Ambozeptoren (durch Schlangenserum aktivierbar) und heterokomplementophile Ambozeptoren, die durch andersartige Sera zu komplettieren sind. Beide Ambozeptortypen sollen in der haptophoren Gruppe übereinstimmen. Im Schlangenserum sind nach diesen Autoren nur isokomplementophile Ambozeptoren vorhanden.

Jedenfalls ist die überwiegende Mehrheit der Serumaktivierungen auf den Lezithingehalt des Serums zu beziehen, und das Lezithin kann überhaupt als das eigentliche „Komplement" des Schlangengifts gelten.

Ausser Lezithin wirkt nach Kyes und Sachs (201) noch das Kephalin (Dioxystearylmonomethyllezithin) aktivierend, nach Noguchi (345) sollen auch Triolein und Ölsäure die Rolle des Lezithins übernehmen können.

Die Hämolyse durch Kobragift und Lezithin ist charakterisiert:

1. Durch ihren relativ raschen Verlauf,
2. dadurch, dass sie auch bei 0° vor sich geht,
3. durch die stark hemmende Wirkung des Cholestearins.

Letzterer ist wohl auch ein Teil der vielfach beobachteten Schutzwirkungen des Serums zuzuschreiben. Das Cholestearin spielt also hier gegenüber dem Lezithin eine ähnliche Rolle, wie gegenüber dem Saponin. Es handelt sich hier wohl um Beziehungen physikalischer oder chemischer Art, die mit einer echten Antitoxinwirkung nichts zu tun haben. Nach Versuchen Hausmanns (158) wird die entgiftende Wirkung des Cholestearins auf Saponin durch Besetzung der Hydroxylgruppe aufgehoben. Ebenso suchten Abderhalden und Le Count (27) zu erforschen, ob die hemmende Wirkung des Cholestearins von einer bestimmten Atomgruppe im Molekül abhängig ist; sie gelangten zu denselben Ergebnissen wie Hausmann: der freien Hydroxylgruppe scheint eine gewisse Bedeutung zuzukommen.

Was nun die Wirkung des Kobragifts auf die verschiedenen Blutkörperchenarten anlangt, so hat man nach Kyes (197) zwischen solchen, welche durch Kobragift allein, und solchen, welche erst nach Zusatz von Lezithin gelöst werden, zu unterscheiden. Demgegenüber behaupten Flexner und Noguchi (117, 118), dass alle Blutarten nach gründlichem Entfernen der anhaftenden Serumspuren dem Kobragift allein gegenüber unempfindlich sind. Kyes und Sachs (201) konnten aber auch bei peinlichster Nachprüfung diese Angaben nicht bestätigen. Man muss daher nach unseren Erfahrungen — wenigstens für das Kobragift, das Gift der indischen Brillenschlange (Naja tripudiaus), das zu

den meisten Studien in dieser Richtung herangezogen wird — an einer strengen Unterscheidung zwischen direkt Kobragift-empfindlichen und unempfindlichen Blutarten festhalten.

Nach Untersuchungen von Goebel (148, 149) werden sogar auch die von uns als unempfindlich erkannten Blutkörperchen durch Kobragift ohne Zusatz von aktivierenden Substanzen gelöst, wenn sie in salzfreiem Medium (isotonischer Rohrzuckerlösung) suspendiert sind.

Die Empfindlichkeit gewisser serumfrei gewaschener Blutarten bedarf noch einer Erklärung. Dieselbe ist ohne weiteres gegeben, wenn man bedenkt, dass der Aktivator, das Lezithin, ein Bestandteil aller Blutzellen ist. In der Tat wirken lackfarben gemachte Blutlösungen aktivierend bei der Einwirkung des Kobragifts auf die unempfindlichen Blutzellen. Kyes (197) hatte ursprünglich angenommen, dass es sich hierbei um thermolabile Komplemente in den Blutzellen handelte, die er als „Endokomplemente“ bezeichnete. Er stützte sich hierbei wesentlich auf die Tatsache, dass lackfarbene Blutlösungen durch Erhitzen auf 62° ihre aktivierende Fähigkeit einbüssen. Nachdem aber durch Kyes und Sachs (201) erwiesen war, dass eine Lösung von Lezithin und Hämoglobin gleichfalls durch Erhitzen auf 62° inaktiviert wird, musste die Endokomplementhypothese verlassen werden. Es zeigte sich in der Tat, dass die aktivierende Substanz der roten Blutkörperchen, ebenso wie das Lezithin, ein Bestandteil der Stromata ist, und durch Darstellung der Stromata gelingt es, den Aktivator vom Hämoglobin zu isolieren und nunmehr seine hohe Thermostabilität zu demonstrieren. Der scheinbare Widerspruch nun, der darin gelegen ist, dass die verschiedenen Blutarten trotz annähernd gleichen Lezithingehalts dem Kobragift gegenüber verschieden empfindlich sind, findet seine Aufklärung darin, dass das Lezithin in allen Blutarten an andere Substanzen der roten Blutkörperchen gebunden ist, die Festigkeit dieser Bindung aber weitgehend differiert [Kyes und Sachs (201)]. Ist die Bindung eine lockere, und reicht die Avidität des Kobraambozeptors aus, dieselbe zu sprengen, so ist das endoglobulär gelegene Lezithin „disponibel“; die Blutkörperchen werden durch Kobragift allein gelöst. Im anderen Falle bedarf es zur Aktivierung des Kobragifts eines Zusatzes von Lezithin. Resistenz und Empfindlichkeit sind also bei der hämolytischen Wirkung der Schlangengifte nicht der Ausdruck des Fehlens oder Vorhandenseins geeigneter giftbindender Rezeptoren. Die Empfindlichkeit ist vielmehr hier die Resultante von zwei Faktoren; sie ist direkt proportional der Avidität des Schlangenambozeptors zum Lezithin und umgekehrt proportional der Festigkeit der Lezithinspeicherung in der Zelle [vergl. Kyes (200) und auch die Arbeit von Rogers (392)].

Die Festigkeit der Lezithinspeicherung kann auch in verschiedenen Lebensaltern variieren. So ist zu erwarten, dass im jugendlichen Alter entsprechend den grösseren

Anforderungen für die Entwickelung und das Wachstum des Organismus eine leichtere Disponibilität des Lezithins anzutreffen ist. Es steht also mit allgemein angenommenen physiologischen Anschauungen durchaus im Einklang, wenn fötales Rinderblut eine ziemlich starke Empfindlichkeit dem Kobragift allein gegenüber besitzt, während das Blut erwachsener Rinder resistent ist (Sachs [399]).

Über den Grad der absoluten Empfindlichkeit der roten Blutkörperchen erhält man in allen Fällen erst dann Aufschluss, wenn man die hämolytische Wirksamkeit des Kobragiftes bei einem optimalen Lezithinzusatz bestimmt. Es hat sich nämlich ergeben, dass um so mehr Lezithin zur kompletten Hämolyse notwendig ist, je weniger Kobragift zur Verfügung steht und umgekehrt (Kyes und Sachs [201]).

Nach Noguchi (345) ist die notwendige Lezithinmenge umgekehrt proportional den Quadratwurzeln der Kobragiftmengen. Steigt die Lezithinmenge, so ist die notwendige Kobragiftmenge umgekehrt proportional den Quadraten der Lezithinmengen.

Kobragift und Lezithin zeigen also in ihren quantitativen Beziehungen eine weitgehende Übereinstimmung mit den für die Serumhämolysine von Morgenroth und Sachs (305) festgestellten Gesetzmässigkeiten der Verminderung des Komplementbedarfs bei steigender Ambozeptormenge[1]). Für die Analogie zwischen Schlangengiftambozeptoren und Ambozeptoren des Blutserums, die ja schon nach den geschilderten Bedingungen augenscheinlich ist, sprechen noch eine weitere Reihe von Beobachtungen. Man trifft bei einem Überschuss des Kobragifts sowohl bei den empfindlichen als auch bei den unempfindlichen Blutarten Verhältnisse an, die durchaus der von Neisser und Wechsberg bei der Untersuchung bakterizider Sera beschriebenen Komplementablenkung entsprechen. Die Übersicht ist aber bei der Kobragifthämolyse erleichtert, da die an anderer Stelle bereits diskutierten Einwände gegen die von Neisser und Wechsberg gegebene Deutung hier hinfällig werden. Bei einem sehr grossen Überschuss von Kobragift wird also die zur kompletten Hämolyse notwendige Lezithinmenge wieder grösser, was im Sinne einer zu grossen Verteilung, resp. Ablenkung des Lezithins aufgefasst werden muss. In gleicher Weise erklärt sich die von Kyes (197) beobachtete Erscheinung, dass solche Blutkörperchen, die durch geringe Mengen Kobragiftes ohne Lezithinzusatz gelöst werden, bei einem Überschuss von Kobragift intakt bleiben. Es ist dieses Phänomen gleichfalls die Folge einer Ablenkung des intrazellulär gelegenen Lezithins durch die überschüssigen Kobraambozeptoren.

Noguchi (344) macht freilich für das Ausbleiben der Hämolyse bei einem Kobragiftüberschuss das Vorhandensein einer zweiten Substanz im Kobragift verantwortlich. Die Eigenschaften der letzteren bestehen nach Noguchi darin, dass sie mit dem

[1]) Vergl. hierzu auch die Arbeiten von Mioni (288, 289) und Rémy (381, 383) über die quantitativen Beziehungen zwischen Blutmenge, Ambozeptor und Komplement bei der Hämolyse.

Hämoglobin eine unlösliche Verbindung eingeht, welche die Blutzellen nicht nur dem Kobragift, sondern auch anderen hämolytischen Agentien gegenüber resistent macht. Diese von Noguchi beobachteten Wirkungen können aber für das von Kyes beschriebene Ablenkungsphänomen nicht verantwortlich gemacht werden. Kyes und Sachs (201) haben nämlich gezeigt, dass die Überschusshemmung bei derselben Blutart eine ausserordentliche individuelle Mannigfaltigkeit aufweist. Bei manchen Blutproben ist sie selbst bei stärksten Kobragiftmengen nicht zu erzielen, während sie bei Verwendung anderer Blutproben der gleichen Spezies schon in 0,1 % Giftlösung in Erscheinung tritt. Man kann also nicht umhin, einen wesentlichen Faktor in den Blutzellen selbst anzunehmen, der aus der Menge und der Disponibilität des in der Zelle gelegenen Lezithins resultiert (vergl. auch die Ausführungen von Sachs [23]). Vielleicht spielt für die Auffassung der Befunde Noguchis auch der Umstand eine Rolle, dass in seinen Versuchen die Blutkörperchen ohne Lezithinzusatz unempfindlich waren, während sich die Untersuchungen von Kyes und Sachs auf solche Blutarten beziehen, die bereits durch Kobragift allein gelöst wurden.

Spricht schon das Phänomen der Lezithinablenkung durch Ambozeptorüberschuss gegen die Zulässigkeit der Sensibilisierungstheorie für die Erklärung des Mechanismus der Schlangengifthämolyse, so kann die Richtigkeit der Ambozeptorkonzeption hier direkt bewiesen werden durch die Tatsache, dass:

1. der freie Kobraambozeptor mit der Zelle überhaupt nicht reagiert,

2. der freie Ambozeptor sich mit dem Lezithin zu dem wirksamen Hämolysin verbindet.

ad 1. Schon Kyes hat gezeigt, dass das Kobragift von den roten Blutkörperchen nur in geringem Grade oder gar nicht aufgenommen wird. Nach den speziellen Untersuchungen Lambs (208) kann es wohl als erwiesen gelten, dass eine nachweisbare Bindung des freien Kobraambozeptors durch die Blutzelle in Abwesenheit aktivierender Stoffe nicht erfolgt. Wir sehen also bei den Schlangengiften das zum Gesetz geworden, was Ehrlich und Sachs bereits bei den Serumhämolysinen gelegentlich beobachten konnten, dass nämlich der Ambozeptor erst nach seiner Vereinigung mit dem Komplement reaktionsfähig wird.

Bei den empfindlichen Blutkörperchen, die ja natürlich, um gelöst zu werden, das Kobragift binden müssen, ist wohl anzunehmen, dass der Mechanismus in gleicher Weise erfolgt, d. h. dass die Bindung des Kobraambozeptors an die empfindlichen Blutzellen primär durch das Lezithin geschieht und erst das im Inneren der Zelle entstehende hämolytische Produkt die Zellrezeptoren angreift.

ad 2. Die hohe Stabilität der bei der Schlangengifthämolyse als Ambozeptor und Komplement beteiligten Faktoren haben den Nachweis ermöglicht, dass sich Kobragift und Lezithin in der Tat zu einer neuen hämolytischen Verbindung vereinigen. Es ist Kyes [198] gelungen, das von ihm „Kobralezithid“ bezeichnete Reaktionsprodukt auf chemischem Wege zu isolieren und es rein darzustellen. Schüttelt man nämlich eine wässerige Lösung von Kobragift mit einer Lösung von Lezithin in Chloroform, so geht das hämolytische Prinzip des Kobra-

giftes quantitativ in das Chloroform über und kann aus der Chloroformschicht mit Äther als „Lezithid“ ausgefällt und dadurch von den in Äther löslichen Resten freien Lezithins befreit werden. Das Kobralezithid unterscheidet sich bereits durch seine Löslichkeitsverhältnisse (löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform; unlöslich in Äther) markant einerseits von dem nativen Kobragift, andererseits vom Lezithin. Es gibt keine Biuretreaktion und ist kochbeständig. Die hämolytische Wirkung erstreckt sich natürlich auf sämtliche Blutarten und ist durch ihre Schnelligkeit ausgezeichnet. Die Synthese ist bei Verwendung von Kobralezithid eben schon eingetreten, während bei Verwendung des nativen Kobragifts die Vereinigung mit dem intrazellulär enthaltenen oder besonders zugefügten Lezithin erst erfolgen muss.

Durch Modifikationen der Darstellung ist Kyes zu einem in manchen Punkten veränderten Verfahren der Lezithiddarstellung gelangt, über das er in einer demnächst erscheinenden Arbeit berichten wird. Es hat sich dabei ergeben, dass die Lezithidbildung mit einem Freiwerden von Säure verknüpft ist. Die erhaltenen Präparate wiesen eine übereinstimmende Konstanz auf, und die Elementaranalyse (vergl. Lüdecke [249]) hat gezeigt, dass bei der Lezithidbildung ein Fettsäurerest abgespalten wird. Das Kobralezithid entspricht in seinem elementaren Aufbau einem Monostearyllezithin. Schon nach den ersten Angaben von Kyes war es wahrscheinlich, dass die Bestandteile des Lezithids in der Hauptmenge vom Lezithin abstammen. Der Kobraambozeptor ist offenbar durch eine grosse Schar lezithinophiler Gruppen befähigt, mit sehr vielen Lezithinmolekülen in Reaktion zu treten. Dass es aber zugleich auch einen Abkömmling des im Kobragift enthaltenen Ambozeptors darstellt, ergibt sich schon aus seiner hohen hämolytischen Wirksamkeit, ganz besonders aber aus seiner Fähigkeit, Antikörper auslösend zu wirken. Kyes (198, 199) ist es in der Tat gelungen, einen Antikörper durch Immunisieren mit Kobralezithid zu erzeugen. Wir haben also mit dem Kobralezithid ein Toxin in Händen, das biologisch zwar die Merkmale der Toxinklasse (hochgradige Wirksamkeit und antigene Funktion) teilt, in seinen übrigen Eigenschaften aber (Thermostabilität und Löslichkeit) ganz erheblich von den sonstigen Toxinen differiert; gerade diesen abweichenden Eigenschaften ist es zu danken, dass hier zum ersten Mal die Reindarstellung eines Toxins gelungen ist.

Zugleich mit der Reindarstellung des Kobralezithids ist Kyes (198) die Isolierung des hämolytischen Prinzips des Schlangengiftes von den übrigen Giftkomponenten gelungen. Das Neurotoxin, das die Wirkung des Schlangengiftes in vivo wesentlich verursacht, bleibt in der wässerigen Schicht quantitativ zurück und ist darin von Jacoby (172) näher untersucht worden.

Flexner und Noguchi (117, 118) unterscheiden in den Schlangengiften das Neurotoxin, das Hämorrhagin, welches als Endotheliotoxin auf die Gefässendothelien wirkt,

und die Hämotoxine (Hämolysin und Agglutinin). Ausserdem haben sie noch eine Reihe cytotoxischer Wirkungen auf die verschiedensten tierischen Zellen beschrieben. Noc (335) hat über die bakterizide Wirkung des Kobragiftes berichtet, Goebel (150) über zytolytische Wirkung auf Trypanosomen. Proteolytische Eigenschaften des Kobragiftes haben Flexner und Noguchi (117), sowie Noc (334) beschrieben. Die verschiedenartige Verteilung der einzelnen Giftkomponenten in verschiedenen Schlangengiften bedingt es, dass die mit einem einzelnen Gift erzeugten Antisera eine mehr oder minder ausgesprochene Spezifität aufweisen (vergl. die Arbeiten von Calmette [78], Kyes [200], Lamb [204—207, 209], Martin [275], Noc [334], Noguchi [342, 343], Rogers [392]. Tidswell [436] u. a.).

Die Darstellung des Kobralezithids und dessen Elementaranalyse hat gezeigt, dass es sich dabei um eine wirkliche chemische Synthese handelt, was in Anbetracht andersartiger Erklärungsversuche hervorgehoben werden muss. So hat Arrhenius (30, 31) Berechnungen über die Reaktion zwischen Kobragift und Lezithin angestellt, die auf der Annahme einer reversiblen Reaktion basierten, und Bredig (61) Vorgänge physikalischer Art (Adsorption, Umhüllungserscheinungen) für die Lezithidbildung verantwortlich zu machen gesucht. Durch die chemische Analyse des synthetischen Produktes sind derartige Deutungen hinfällig geworden.

Die Ambozeptornatur des Schlangengifthämolysins ist jedenfalls durch die beschriebenen Feststellungen aufs eklatanteste bewiesen. Es bedarf noch der Erörterung, in welcher Weise der Antikörper des Schlangengiftes gegen dasselbe wirkt. Bei der Ambozeptornatur des Schlangengifthämolysins sind zwei verschiedenartige Antiambozeptoren denkbar, ein gegen die cytophile Gruppe und ein gegen die lezithinophile Gruppe gerichteter Antiambozeptor. Der Umstand, dass der mit nativem Kobragift erzeugte Antiambozeptor gegen das Kobralezithid nicht schützt, legt die Vermutung nahe, dass es sich um einen Antikörper der lezithinophilen Gruppe handelt, der eben nach erfolgter Lezithidbildung keinen Angriffspunkt mehr vorfinden würde. Andererseits sprechen Versuchsergebnisse von Kyes (199), die auch durch Morgenroth (303) bestätigt wurden, im gegenteiligen Sinne. Es hat sich nämlich gezeigt, dass die Verbindung von Kobragift und Antitoxin noch Lezithin bindet, was natürlich zunächst in der Annahme eines Antikörpers der zythophilen Gruppe eine einfache Erklärung findet. Das System „Antitoxin-Kobragift-Lezithin“ entspricht dann dem Komplex „Rezeptor-Ambozeptor-Komplement.“ Fasst man das Antitoxin und das durch Immunisieren mit Lezithid erhaltene Antilezithid als Antikörper der zythophilen Gruppe auf, so muss man ihr verschiedenes Verhalten mit Kyes (199) durch die Annahme von Unterschieden der Avidität der beiden Antikörper begründen. Dem Antilezithid muss dank seiner Fähigkeit, sowohl mit Lezithid als auch mit nativem Kobraambozeptor zu reagieren, eine höhere Avidität, als dem Antitoxin zugesprochen werden. Dass

andererseits dem nativen Kobragift eine höhere Avidität zum Antitoxin und Antilezithid zukommt, als dem Lezithid zum Antilezithid, hat Kyes festgestellt. Während bei der Absättigung von Lezithid durch Antilezithid eine Kurve resultiert, die für eine unvollständige Reaktion spricht, ist die Absättigungskurve, die man bei der partiellen Absättigung zwischen Kobraambozeptor und Antitoxin erhält, eine gerade Linie. Das spricht dafür, dass diese Reaktion nicht als eine reversible aufgefasst werden darf, dass vielmehr der hämolytische Kobragiftambozeptor ein einheitliches Toxin von starker Avidität zum Antitoxin darstellt, womit von Sachs (401) erhobene Befunde im besten Einklang stehen. Damit ist auch die Anschauung von Madsen (257) widerlegt, der die Reaktion zwischen Kobragift und Antitoxin im Sinne von Arrhenius auf Grund rechnerischer Deduktionen als eine reversible definiert hat. Die Versuchsergebnisse von Madsen sind ebenso wie die früheren gleichartigen von Myers und Flexner-Noguchi (117) durch einen Lezithinmangel begründet, indem dabei durch die lezithinbindende Fähigkeit der Kobragift-Antitoxin-Verbindung ein neuer antihämolytischer Faktor hinzukommt. Von allgemeiner Bedeutung ist diese Richtigstellung insofern, als sie durchsichtig zeigt, zu wie irrigen Vorstellungen eine einseitige zahlenmässige Analyse erhaltener Versuchsergebnisse führen kann. Es ist übrigens in dieser Hinsicht irrelevant, ob man den Angriffspunkt des Antitoxins in die zytophile oder lezithinophile Gruppe verlegt, eine Frage, die definitiv noch nicht erledigt erscheint.

Ich möchte die Besprechung der Schlangengifthämolysine nicht schliessen, ohne eines in neuester Zeit von Morgenroth (302, 303) erfolgreich beschrittenen Weges zu gedenken, der nicht nur geeignet ist, in manchen Punkten in die Toxikologie der Schlangengifte klärend einzugreifen, sondern auch zu einem näheren Einblick in einige wichtige Fragen der theoretischen Immunitätslehre führt. Die von Morgenroth angestellten Versuche fussen: 1. auf der von Kyes (198, 199) konstatierten Tatsache, dass der Kobraambozeptor nach der Vereinigung mit dem Lezithin nicht mit mehr mit dem Antitoxin reagiert; und 2. auf der Stabilität des Kobraambozeptors gegen anhaltendes Erhitzen in saurer Lösung Kyes und Sachs (201). Morgenroth hat diese Salzsäuremodifikation des Kobragiftes eingehend untersucht und sagt über sie folgendes aus:

„1. Sie besitzt einen weit höheren Grad der Thermostabilität, als das ursprüngliche Hämolysin.

„2. Sie besitzt keine Verwandtschaft mehr zum Antitoxin.

„3. Ihre Bildung tritt auch dann ein, wenn das Hämolysin an Lezithin gebunden ist.

„4. Die Salzsäure-Modifikation ist vollkommen reversibel.“

Bemerkenswert ist auch, dass die Salzsäure-Modifikation im Gegensatz zu dem nativen Kobraambozeptor dialysiert. Ganz analoge Salzsäure-Modifikationen hat Morgenroth (303) auch aus dem Neurotoxin des Kobragiftes entstehen sehen. Durch die weitere Kenntnis, dass in salzsaurer Lösung die Kobragift-Antitoxinverbindung gespalten wird, gelangte Morgenroth (302) zu dem wichtigen Nachweis, dass es auch in sehr lange gelagerten Toxin-Antitoxingemischen durch Einwirkung von Salzsäure gelingt, Toxin und Antitoxin quantitativ wieder zu gewinnen. Andererseits hat Morgenroth (303) auch erwiesen, dass die Toxin-Antitoxin-Verbindung an sich vollständig irreversibel ist, da es nicht gelingt, nach Digerieren von Blut mit einem neutralen Gemisch von Antitoxin-Kobraambozeptor-Lezithin mittelst des Salzsäure-Trennungsverfahrens einen Verlust von Toxin nachzuweisen. Diese Feststellung erscheint besonders wichtig in Hinsicht auf widersprechende Ergebnisse von Madsen und Walbum (260), die in Versuchen mit Rizin-Antirizingemischen eine Abspaltung von Rizin durch hinzugefügte Blutkörperchen wahrgenommen zu haben glaubten.

Es würde zu weit führen, auf die näheren Details dieser Fragen einzugehen; die kurze Abschweifung möge genügen, um zu zeigen, wie sehr gerade das Kobragift und sein Lezithid dank der besonderen Eigentümlichkeiten ihres Verhaltens, die ein ungemein exaktes Arbeiten ermöglichen, geeignet ist, Probleme der gesamten Immunitätslehre zu klären und neue Fragestellungen zu entwickeln.

Die Ambozeptornatur betrifft übrigens die Hämolysine aller Schlangengifte, und es kann nach Kyes (198, 200) auch die Fähigkeit der Lezithidbildung als eine allgemeine fundamentale Eigenschaft der Schlangengifthämolysine angesprochen werden. Was die andersartigen Gifte anlangt, so hat Kyes (198) noch für das Skorpionengift den nämlichen Mechanismus der hämolytischen Wirkung festgestellt, und man darf annehmen, dass auch das von Briot (66) untersuchte Gift von Trachinus draco zu den lezithidbildenden Hämolysinen gehört. Wenigstens sprechen dafür die Angaben von Briot, nach denen dieses Gift an und für sich nicht, hingegen nach Zusatz von erhitztem Serum hämolytisch wirkt; die Toxinnatur ist durch die gelungene Antikörpererzeugung sichergestellt.

Von anderen Substanzen ist bisher über die Fähigkeit der Lezithidbildung nichts Sicheres bekannt. Die Feststellungen von Kyes haben natürlich zu analogen Untersuchungen auf verwandten Gebieten angeregt, ohne dass es aber bisher gelungen ist, entsprechende Lezithide zur Darstellung zu bringen. So sollen zwar nach Reiss (380) Lösungen von Lezithin in Chloroform Lab und Trypsin aufzunehmen imstande sein; eine Fällung durch Äther, die ja nach Kyes für die Lezithidbildung beim Schlangengift charakteristisch ist, gelang aber nicht. Kobert (183) hat Versuche mitgeteilt, nach denen Saponin, das aber bekanntlich schon an und für sich stark hämolytisch wirkt und seiner hämolytischen Kraft durch Cholesterin beraubt wird, sowohl mit dem Lezithin als auch mit dem Cholesterin Verbindungen eingeht. Während letztere nicht mehr hämolytisch wird, bewahrt die Lezithinverbindung die hämolytische Kraft [1]).

---

[1]) Pascucci (353) hat die Wirkung verschiedener Gifte (Saponin, Solanin, Kobragift und Tetanolysin) auf künstliche Lezithin-Cholesterinmembranen untersucht. Es

Erwähnt sei auch eine kurze Notiz von Pascucci (354), derzufolge die ursprünglich agglutinierende Wirkung des Rizins durch einen Lezithinzusatz zu einer hämolytischen werden soll. Auf gewisse formale Analogien, die zwischen der Wirkung des Kobragiftes und den Reaktionen anorganischer Kolloide bestehen, haben Landsteiner und Jagič (217, 218) hingewiesen. Diese Autoren haben beobachtet, dass kolloidale Kieselsäure auf Blutkörperchen agglutinierend wirkt und nach Zusatz von Lezithin oder Blutserum Hämolyse bedingt. Ein wesentlicher Unterschied von der Hämolyse durch Kobragift und Lezithin scheint indes darin gelegen, dass die Blutkörperchen die Kieselsäure aufnehmen und nur nach vorherigem Digerieren mit Kieselsäure eine Hämolyse bei folgendem Lezithin- oder Serumzusatz erzielt wird. Inwieweit es sich dabei um eine prinzipielle Differenz handelt, lässt sich ohne weiteres nicht sagen. Landsteiner und Jagič fassen den Vorgang in der Weise auf, dass mittelst der Kieselsäure in den Blutkörperchen Lezithin gespeichert wird, das bereits an und für sich in starken Konzentrationen hämolytisch wirkt, und wollen die Hämolyse durch Kobragift und Lezithin entsprechend erklären. Die bestehende Analogie ist aber doch nur in einigen Teilpunkten vorhanden, so dass es auf Grund des bisher vorliegenden Materials wohl kaum möglich sein dürfte, beide Vorgänge als wesensgleich zu betrachten. Ein der Kobragift-Lezithin-Verbindung entsprechendes Verhalten haben Landsteiner und Jagič (218) auch beim Mischen von kolloidal gelöstem Eisenhydroxyd und Lezithin gesehen. Es entsteht dabei ein Niederschlag, der sich in Chloroform löst und aus der Chloroformlösung durch Äther fällbar ist.

Endlich ist hier noch die Rolle des Lezithins bei der Sublimathämolyse zu erwähnen. Nach Detre und Sellei (87, 88) soll die hämolytische Wirkung des Sublimats durch das Lezithin der roten Blutkörperchen vermittelt werden und die hemmende Wirkung des Serums gleichfalls durch dessen Lezithingehalt verursacht sein. Demgegenüber hat Sachs (404) hervorgehoben, dass die wesentliche Schutzwirkung des Serums gegenüber der Sublimathämolyse nicht eine Funktion des Lipoidgehalts, sondern der Eiweissbestandteile darstellt. Auch hat Sachs gezeigt, dass die hämolytische Wirkung des Sublimats durch einen Zusatz von Lezithin in nicht lösender Menge beschleunigt wird. Es kann sich also unmöglich um eine antihämolytische Wirkung des Lezithins handeln, und dem scheinbar widersprechende Versuche von Detre und Sellei (91), denen zufolge Sublimatlösungen durch Ausschütteln mit Lezithin-Chloroform an hämolytischer Wirksamkeit verlieren, bedürfen weiterer Aufklärung. Jedenfalls hat sich die ursprünglich von Detre und Sellei vertretene Auffassung, dass das Sublimat auf die Zelllipoide wirkt, als irrig erwiesen und man wird das Sublimat nach wie vor als ein Eiweissgift charakterisieren dürfen, wenn auch Detre und Sellei (91) „ausser den Eiweissstoffen auch den Lipoiden eine Wichtigkeit beimessen" [1]).

---

ergab sich, dass diese Hämolysine imstande waren, die Membranen durchlässig für Hämoglobin zu machen, und zwar in um so höherem Grade, je geringer der Cholesteringehalt der Membranen war. Verallgemeinernde Schlüsse lassen sich aber aus diesen Ergebnissen nicht ohne weiteres ziehen, da es sich nur um solche Hämolysine handelt, deren Beziehungen zu den Lipoiden bekannt sind, was durchaus nicht für alle hämolytische Gifte der Fall ist.

1) Übrigens möchte ich bemerken, dass nach eigenen, nicht publizierten Versuchen starke wässerige Lezithinemulsionen nicht hämolytisch wirken, während bei einer gewissen Verdünnung der Stammemulsion Hämolyse eintritt. Wenn also, wie es Detre und Sellei (91) angeben, Lezithin in starker Emulsion die Sublimathämolyse hemmt, so dürfte es kaum angängig sein, daraus Schlüsse auf einen Antagonismus zwischen Lezithin und Sublimat zu ziehen, zumal eigene Versuche ergaben, dass starke Lezithinemulsionen auch, wie schon erwähnt, gegen die Hämolyse durch Lezithin allein oder durch Kobragift und Lezithin schützten.

d) Schlussbetrachtung über die Ambozeptoren.

Wenn wir nun das vorliegende experimentelle Material zusammenfassend betrachten, so erscheint die Ambozeptortheorie aufs beste fundiert. Wir haben gesehen, dass man dem Ambozeptor unbedingt noch andere Affinitäten als diejenigen zu den empfindlichen Substraten zuschreiben muss, und dass zwischen Ambozeptor und Komplement gewisse Beziehungen bestehen, das kann bei vorurteilsloser Übersicht nicht geleugnet werden. Beim Kobragift ist es sogar gelungen, den direkten Beweis zu erbringen, dass sich Ambozeptor und Komplement zum wirksamen Hämolysin vereinigen, und man kann daher die Ambozeptorwirkung als gesichertes Fundament gegenüber der Sensibilisierungstheorie bezeichnen.

Wir müssen uns demnach den Mechanismus der Zytotoxinwirkung folgendermassen vorstellen: Der Ambozeptor geht mit dem Komplement eine Verbindung ein, die vollständig erfolgen kann, wie es bei der Reaktion Schlangengift-Lezithin der Fall ist, die aber bei den Zytotoxinen des Blutserums mehr oder weniger dissoziiert ist. Nach den erwähnten Erfahrungen wird man annehmen dürfen, dass die zytophile Avidität der entstandenen Ambozeptor-Komplement-Komplexe — wenigstens bei den Hämolysinen — eine höhere ist, also diejenige der freien Ambozeptoren. In der Regel ist aber auch die Avidität der freien Ambozeptoren zur Zelle genügend gross, um die Verankerung des Ambozeptors zu bewirken. Mit der Bindung des Ambozeptors an die Zelle ist eine Beeinflussung der komplementophilen Gruppen im Sinne einer Aviditätssteigerung verknüpft, die zur Folge hat, dass nunmehr die Komplemente gebunden werden, und zwar nicht nur das im gegebenen Fall zur Wirkung gelangende „dominante“ Komplement, sondern auch die übrigen „nicht dominanten“ Komplemente des Serums. Indes kommen Verhältnisse vor, in denen die Verankerung der „nicht dominanten“ Komplemente von der vorherigen Bindung des „dominanten“ Komplements abhängig ist, wie auch solche, in denen ein „nicht dominantes“ Komplement rascher, als das „dominante“ oder auch bei gänzlichem Fehlen des letzteren absorbiert wird.

Der Umstand, dass die immunisatorisch erzeugten Antiambozeptoren ihre Wirkung gegenüber sämtlichen, normalen und künstlich erzeugten Ambozeptoren ein und desselben Serums entfalten, wie wir es durch die Untersuchungen Pfeiffers und Friedbergers (368, 370), sowie Bordets (58) wissen, zeigt, dass das differenzierende und spezifische Moment der Ambozeptoren eigentlich nur die cytophile Gruppe ist, welche zugleich das bei der Immunisierung neu entstehende Element

darstellt. Für den komplementophilen Apparat muss man hingegen eine weitgehende Übereinstimmung mit den bereits normalerweise vorhandenen komplementophilen Gruppen annehmen. Es soll damit nicht gesagt sein, dass eine vollständige Kongruenz aller komplementophilen Gruppen der artgleichen Ambozeptoren vorhanden ist. In einem wesentlichen Teil muss aber jedenfalls eine weitgehende Übereinstimmung angenommen werden, und man gelangt daher dazu, an den Ambozeptoren zweierlei spezifische Merkmale zu unterscheiden; der Ambozeptor ist spezifisch!

1. in bezug auf die Antigene, durch die er erzeugt ist, oder auf die er wirkt;

2. inbezug auf die Tierart, von der er stammt.

Diese Konsequenz experimenteller Erfahrung deckt sich mit der von Ehrlich (105) schon vor längerer Zeit ausgesprochenen Anschauung: „Wir gelangen meines Erachtens zu einer richtigen Vorstellung, wenn wir von der Anschauung ausgehen, dass im allgemeinen die spezifischen Ambozeptoren in ihrem komplementophilen Teil einen einheitlichen Bau aufweisen, dagegen in ihrer cytophilen Gruppe, welche physiologisch der Nährstoffaufnahme dient, in hohem Masse differieren.“

Die eigenartige Konstitution des Ambozeptors und der Mechanismus seiner Wirkung finden ihre biologische Erklärung, wenn man mit Ehrlich den Ambozeptor im physiologischen Leben, in dem er als Bestandteil des Zellprotoplasmas dem Ergreifen und der Verarbeitung der Nährstoffe dient, betrachtet. Der Ambozeptor ist durch seine cytophile Gruppe befähigt, Substanzen verschiedenster Art an sich zu reissen, wenn sie nur eine Gruppe besitzen, welche der cytophilen Ambozeptorgruppe entspricht. Für die Verarbeitung so verschiedenartiger Komplexe dürfte es nicht ausreichend sein, wenn nur immer ein einziges fermentartig wirkendes Komplement an den Ambozeptor herangelangen könnte, um die assimilatorische Arbeit zu übernehmen. Es wird daher der höchste Grad von Zweckmässigkeit erreicht sein, wenn der Ambozeptor mit einer möglichst grossen Schar komplementophiler Gruppen ausgestattet ist, die es erlauben, die verschiedenartigsten Komplemente, eventuell auch gleichzeitig, je nach Bedarf, in Aktion treten zu lassen; das wird durch die Polyzeptornatur des Ambozeptors erreicht. Die Zweckmässigkeit der Ambozeptorwirkung kommt ferner darin zum Ausdruck, dass vielfach durch die Besetzung der cytophilen Gruppe die Avidität der komplementophilen Gruppe erhöht wird. So wird es ermöglicht, dass der Ambozeptor „die leicht zerstörbaren fermentartigen Komplemente nicht als konstituierenden Bestandteil besitzt, sondern sie im Bedarfsfalle jeden Augenblick aufnehmen kann. Diese Aufnahmefähigkeit beruht nun gerade darauf, dass im Moment, in welchem die

haptophore Gruppe einen Fang ausgeführt hat, die Erhöhung der Avidität der komplementophilen Gruppe eintritt, die die Verankerung der benötigten fermentähnlichen Körper bedingt. Wenn wir nun bedenken, dass beim Ambozeptortypus immer eine grosse Zahl verschiedenartiger Komplemente erfordert wird, werden wir in der genannten Einrichtung einen höchst wunderbaren Sparvorgang des tierischen Organismus erblicken dürfen" (Ehrlich [105]).

Dass die normalen Ambozeptoren ihre Wirkung in derselben Weise wie die immunisatorisch erzeugten entfalten, ist bereits im ersten Kapitel ausführlich erörtert worden. Ein Unterschied besteht nur insofern, als die Avidität der Immunambozeptoren zur Zelle stets eine hohe ist, während sie bei den normalen Ambozeptoren ziemlich weitgehende Differenzen zeigt, so dass die isolierte Bindung des Ambozeptors bei niedriger Temperatur nicht immer gelingt. Dagegen scheint die Avidität der komplementophilen Gruppen normaler Ambozeptoren diejenige der immunisatorisch erzeugten oftmals zu übertreffen. Ein prinzipieller Unterschied kann darin natürlich nicht erblickt werden, ebensowenig in dem Umstand, dass unter den normalen Ambozeptoren sich nicht selten solche finden, die schon bei relativ niedriger Temperatur inaktiv werden (Bildung von Ambozeptoiden). Es handelt sich bei allen diesen Merkmalen lediglich um quantitative Differenzen. Ebenso besteht eine von Gruber angeführte vermeintliche differenzierende Gesetzmässigkeit, derzufolge normale Ambozeptoren die Blutkörperchen niemals für ihr eigenes Serum empfindlich machen sollen, nach den Begründungen von Morgenroth und Sachs (304) nicht zu Recht. Hingegen soll natürlich nicht gesagt sein, dass ein bestimmtes Hämolysin eines normalen Serums mit dem entsprechenden von der gleichen Tierart gewonnenen Immunhämolysin in bezug auf den Ambozeptorenapparat völlig identisch ist. Im Immunserum sind ja eine Reihe von Partialambozeptoren enthalten, welche die Antikörper der mit dem Immunisierungsmaterial eingeführten verschiedenen Rezeptorentypen darstellen. Während also das Normalserum nur wenige Ambozeptortypen besitzt, enthält das Immunserum eine grosse Schar Partialambozeptoren, von denen einige mit den bereits im Normalserum befindlichen Ambozeptoren identisch sein können. Die Differenzierung bezieht sich, wie schon erwähnt, im wesentlichen nur auf die cytophile Gruppe, und in manchen Fällen gelingt es ohne weiteres, das Vorhandensein neuer Ambozeptorfraktionen im Immunserum nachzuweisen. So hat Morgenroth (298) gezeigt, dass die durch Immunisieren mit Ziegenserum entstandenen hämolytischen Ambozeptoren sich dadurch von den bereits normalerweise im Kaninchenserum enthaltenen hämolytischen Ambozeptoren für Ziegenblut unterscheiden, dass sie im Gegensatz zu letzteren auch Ochsenblut lösen. Im allgemeinen

kann man sagen, dass der Gegensatz zwischen normalem und Immunserum in der Regel nur ein quantitativer ist[1]). Normale Ambozeptoren haben durch die Immunisierung eine exzessive Vermehrung erfahren; es können aber natürlich auch immunisatorisch Ambozeptoren erzeugt werden, die im normalen Serum überhaupt fehlen. Der von Pfeiffer und Friedberger (366, 368) zuerst erbrachte Nachweis, dass Antiambozeptoren, die mit normalen Ambozeptoren erzeugt sind, auch gegen die entsprechenden künstlich erzeugten Antiambozeptoren schützen, spricht zunächst nur für die Identität des komplementophilen Apparats, da man ja heute annimmt, dass der Antiambozeptor der Antikörper der komplementophilen Gruppe ist.

Für die Hämagglutinine ist von Ford (122) erwiesen, dass das durch Vorbehandeln mit normalem Serum erhaltene Antiagglutinin auch die Wirkung des entsprechenden Immunagglutinins aufhebt und umgekehrt. Da bei den Agglutininen nur eine haptophore Gruppe in Betracht kommt, ist man daher berechtigt, mit Wassermann (449) auf die Identität der normalen und Immunhämagglutinine zu schliessen. Nach den Untersuchungen von Landsteiner und Reich (221) besitzen aber die Immunhämagglutinine eine grössere Affinität zur Zelle als die normalen. Landsteiner und Reich konnten nämlich aus agglutinierten Blutzellen durch Digerieren in der Wärme erheblich mehr Agglutinine wiedergewinnen, wenn die Agglutination durch normales Serum erfolgt war, als wenn entsprechende Mengen Immunserums verwandt wurden.

Das sowohl im normalen Serum als auch im Immunserum nicht ein einziger Ambozeptor, sondern eine Vielheit von Ambozeptoren vorhanden ist, lässt sich, soweit verschiedene cytotoxische Wirkungen in Betracht kommen, durch das von Ehrlich und Morgenroth inaugurierte Verfahren der elektiven Absorption ohne weiteres demonstrieren. Aber auch die Pluralität derjenigen Ambozeptoren, die durch Immunisieren mit einer bestimmten Zellart erzeugt werden, ist zweifellos[2]). Der Vielheit der Zellrezeptoren entspricht eben die Vielheit der Ambozeptoren. Wenn man auch auf die von Ehrlich und Morgenroth herangezogene Differenzierung mittelst Antiambozeptoren nach den Untersuchungen Bordets (58) (cf. Ehrlich und Sachs [107]) verzichten muss, so ist das Vorhandensein von Partialambozeptoren doch durch eine Reihe schwerwiegender andersartiger Argumente hinreichend gestützt. Vor allem muss hier daran erinnert werden, dass es bekanntlich auch gelingt, in einem und demselben Immunserum durch elektive Absorption verschiedene Ambozeptoren zu differenzieren. Besonders markant kommt

---

[1]) Differenzen im Verhalten des hämolytischen Vermögens des normalen und Immunserums, wie sie in bezug auf die Inaktivierung durch Dialyse (Shibayama) oder durch thermische Einflüsse (Landsteiner) beschrieben wurden, sprechen natürlich an und für sich durchaus nicht für qualitative Differenzen der Ambozeptoren (vergl. Landsteiner [212]). Zu berücksichtigen ist dabei die verschiedene Konzentration der Ambozeptoren und die Pluralität der Komplemente. Im letzteren Falle muss man allerdings auch einen Rückschluss auf gewisse Differenzen der Ambozeptoren ziehen.

[2]) Über die Vielheit der Hämagglutinine vergl. Lüdke (256).

ferner die Vielheit der cytophilen Gruppen bei den isolytischen Immunseris zum Ausdruck, die durch ihre variierende Wirkung gegenüber den Blutzellen verschiedener Individuen derselben Spezies ausgezeichnet sind. Auch die Erscheinung, dass bei Steigerung der Ambozeptormenge der Komplementbedarf vielfach erheblich sinkt, kann in der Vielheit der Ambozeptoren, wie dies Morgenroth und Sachs (305) ausgeführt haben, ihre Erklärung finden.

Es kann sich aber dabei auch um Verhältnisse der Massenwirkung, wie sie bei reversiblen Prozessen beobachtet werden, handeln. Diese bereits von Morgenroth und Sachs diskutierte Möglichkeit ist später von Arrhenius (28, 29) auf Grund zahlenmässiger Analysen angenommen worden.

Schliesslich sei noch an die Verhältnisse bei den Bakterien und den bakteriziden Seris erinnert. Es hat sich ergeben dass das Bakterienprotoplasma eine grosse Reihe verschiedenartiger Rezeptoren enthält, deren Zusammensetzung individuell die grössten Variationen aufweist. Den einzelnen Partialrezeptoren entsprechen wiederum Partialambozeptoren im Immunserum, so dass ein bestimmtes Immunserum im wesentlichen nur gegen denjenigen Stamm, mit dem es erzeugt ist, zu schützen braucht. Dieser für die praktische Verwendung der bakteriziden Sera höchst missliche Umstand hat dazu geführt, für die Herstellung bakterizider Heilsera das Prinzip der polyvalenten Immunisierung einzuführen, d. h. mit möglichst vielen Stämmen der gleichen Bakterienspezies zu immunisieren (cf. Wassermann und Ostertag [459]).

Aus der Vielheit der Rezeptoren der zur Immunisierung dienenden Zellen ist schon ohne weiteres ersichtlich, dass die von verschiedenen Tierarten gewonnenen Immunsera in der Zusammensetzung ihres Ambozeptorenapparates differieren werden. Ist es ja zu erwarten, dass nicht alle Rezeptoren bei einer bestimmten Spezies die entsprechenden Gegengruppen vorfinden werden, und da der Rezeptorenapparat der verschiedenen Tierspezies sich mehr oder weniger unterscheidet, so werden die von verschiedenen Tierarten gewonnenen Immunsera in ihren Partialambozeptoren sich wesentlich unterscheiden[1]).

Die Verschiedenheit von verschiedenen Tierarten gewonnener Ambozeptoren ist zudem durch die Differenzierung mittelst Antiambozeptoren mit Sicherheit erwiesen (Pfeiffer und Friedberger [370]). Nach den neueren Untersuchungen muss man diese Differenzierung auf den komplementophilen Apparat beziehen.

Zu der gleichen Auffassung ist Wechsberg (463) auch für die antitoxischen Sera gelangt. Er konnte zeigen, dass die gegen Bakterientoxine (Staphylolysin) gerichteten antitoxischen Sera je nach der Provenienz erheblich differieren, und erklärte dies durch das Vorhandensein von Partialtoxinen in den Giftlösungen und den Umstand, dass bei der Immunisierung verschiedener Tierarten verschiedene Partialantitoxine ent-

---

1) Ebenso kommen auch individuelle Differenzen vor.

stehen. Über weitere Versuche, die das Vorhandensein von Partialtoxinen in den Bakteriohämolysinen bestätigen, berichten Volk und Lipschütz (447), eine weitere Arbeit von Volk (446) behandelt die Bindungsverhältnisse der Bakteriohämolysine (vergl. auch Schur [414]).

Mit vergleichenden Untersuchungen über normale und immunisatorisch erzeugte Antitoxine (gegen Bakterienhämolysine) beschäftigen sich Arbeiten von Kraus (187), sowie Kraus und Lipschütz (191). Die Schlussfolgerung, dass „die Verschiedenheit beider Antihämolysine bloss graduell, nicht funktionell ist", entspricht den mit Ambozeptoren gewonnenen Erfahrungen. Die von Kraus (187) in einigen Fällen ermittelten Unterschiede (vergl. auch Kraus und Dörr [189]) beziehen sich auf die Reaktionsgeschwindigkeit (Avidität) und stehen also in Analogie zu der differenten Avidität vieler normaler und künstlich erzeugter Ambozeptoren zur Zelle [1]).

Anhang.

Cytotrope Stoffe und Aggressine.

Anhangsweise sei auf die neuerdings im Serum mit Zellen immunisierter Tiere entdeckten interessanten Stoffe hingewiesen, welche in der Weise wirken, dass sie die Zellen aufnahmefähig für Leukozyten machen. Wright[2]) fand solche thermolabile Substanzen im Normalserum und nannte sie Opsonine. Neufeld entdeckte in Gemeinschaft mit Rimpau und Töpfer das Entstehen analoger Stoffe bei der Immunisierung mit Blutkörperchen und Bakterien und nannte sie hämotrope resp. bakteriotrope Substanzen. Neufeld[3]) und Töpfer haben sie eingehend untersucht, fanden sie thermostabil und stellten fest, dass sie spezifisch von den Zellen, die zur Immunisierung gedient hatten, und nicht von den Leukozyten gebunden werden. Sie halten sie weder mit den Ambozeptoren, noch mit den Agglutininen für identisch[4]), während Dean[5]) für ihre Identität mit den Ambozeptoren eintritt. Neufeld und Rimpau[6]) glauben, dass die Wirkung gewisser Immunsera (gegen Strepto- und Pneumokokken) nicht anf bakterizider, sondern auf bakteriotroper Funktion beruht. Ein weiteres Eingehen auf dieses Gebiet liegt nicht im Rahmen dieser Abhandlung, die sich ja nur mit den zytotoxischen Wirkungen des Serums beschäftigt.

---

1) Von einer ausführlichen Übersicht über die Bakteriohämolysine und Antihämolysine soll abgesehen werden. Eine zusammenfassende Darstellung über das beträchtlich angewachsene Gebiet ist mit vollständiger Literaturübersicht von Přibam (19) gegeben worden (vergl. auch Besredka [52]).

2) Siehe: Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 52.

3) Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 40 u. 52; Zentralbl. f. Bakteriol. 1905. Bd. 38. I. Abteil. Originale.

4) Zur gleichen Anschauung gelangten Barratt (Proc. Royal Soc. Vol. 76. 1905) und Keith (Proc. Royal Soc. Vol. 77. 1906).

5) Proc. Royal Soc. Vol. 76. 1905 und Zentralbl. f. Bakteriol. 1905. I. Abteil. Referate.

6) Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. 51. 1905.

Auch auf die in letzter Zeit viel diskutierte und von Bail angeregte Frage der Aggressinimmunität kann hier nur hingewiesen werden[1]). Nach Bail sind Aggressine Substanzen, welche von den Bakterien im lebenden Tierkörper erzeugt werden und die Fähigkeit haben, die bakterienfeindliche Tätigkeit des Organismus lahm zu legen. Die Aggressine verschärfen daher die letale Wirkung der Infektion und heben die schützende Wirkung der antibakteriellen Sera auf. Für die Erzeugung einer wirksamen Immunität und wirksamer Immunsera hält Bail die Immunisierung mit Aggressinen für notwendig. Demgegenüber haben Wassermann und Citron festgestellt, dass die „natürlichen Aggressine" Bails im Prinzip mit den in vitro aus Bakterien zu extrahierenden Stoffen („künstliche Aggressine") identisch sind. Die Aggressine entsprechen nach Wassermann und Citron freien Bakterienrezeptoren, und ein qualitativer Unterschied der Aggressinimmunität von der durch Immunisieren mit lebenden Bazillen erhaltenen besteht nach ihren Untersuchungen nicht. „Die infektionsbefördernde Wirkung der sogenannten Aggressine ist nichts anderes, als die Bindung der natürlichen Schutzkräfte des Organismus durch die gleichzeitig injizierten gelösten Leibessubstanzen der betreffenden Infektionserreger." (Wassermann und Citron[2]).

V. Komplemente.

Die Komplemente stellen bei der Cytotoxinwirkung insofern die wesentliche Komponente dar, als sie die eigentliche toxische Wirkung entfalten, während der Ambozeptor der Vermittler ist und daher allerdings, wie bereits ausgeführt, für alle cytotoxischen Wirkungen des Blutserums eine Conditio sine qua non. Die zerstörende Wirkung der Komplemente im Verein mit ihrer hohen Labilität den verschiedensten Einflüssen gegenüber hat es nahe gelegt, sie mit Fermenten, im besonderen mit Verdauungsfermenten zu vergleichen. Jedoch erstrecken sich die Beziehungen zwischen Komplementen und Fermenten lediglich auf äussere Analogien, und die Fermentnatur der Komplemente ist ebenso wenig wie diejenige der Toxine überhaupt erwiesen. Von Ehrlich

---

1) Ausführlicheres darüber bringt der nächstfolgende Aufsatz von Sauerbeck.
Lubarsch.

2) Die Arbeiten Bails und seiner Mitarbeiter (Weil, Kikuchi, Hoke, Salus etc.) sind erschienen in: Arch. f. Hyg. Bd. 52, 53, 54. 1905—1906; Zentralbl. f. Bakteriol. I. Abt. Bd. 36—41. 1904—1906; Deutsche med. Wochenschr. 1905; Wiener klin. Wochenschr. 1905, 1906. Wassermann und Citron, siehe: Deutsche med. Wochenschr. 1905; Zentralbl. f. Bakteriol. I. Abt. Bd. 40 u. 41. 1905—1906; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 52 u. 53. 1906. Eine zusammenfassende Darstellung der Aggressinfrage ist von Strong gegeben worden (The Philippine Journal of Science. Vol. I. Nr. 5. Manila 1906).

und seiner Schule ist auch den Komplementen niemals eine fermentative, sondern nur eine fermentähnliche Wirkung zugesprochen und demnach die ergophore Gruppe der Komplemente als „zymotoxische“ bezeichnet worden. Ähnlichkeiten sind, wie gesagt, in mehrfacher Hinsicht vorhanden, wie bei Toxinen und Fermenten im allgemeinen (cf. Oppenheimer [350]), jedoch sind dieselben doch mehr formaler Art und treffen nicht das Wesentliche, was man unter katalytischer Wirkung versteht, schon deshalb nicht, weil ein quantitativer Verbrauch bei der Toxin- und Komplementwirkung stattfindet (cf. von Liebermann [242]). Das hat v. Liebermann speziell auch für die Komplemente ausgeführt.

Im Gegensatz zu den gegebenen Ausführungen hält Bail (36) den die Komplementwirkung auslösenden Faktor für ein echtes Ferment im strengen Sinne. Bails Versuche beziehen sich auf die Bakteriolyse, die er als „Abgabe von Bakteriensubstanz an die umgebende Flüssigkeit“ bezeichnet. Nach der von ihm vertretenen Anschauung findet fortwährend eine solche Abgabe statt, und wenn sie im Übermass stattfindet, so erfolgt Absterben der Bakterien. Dieser Fall tritt ein, wenn die abgegebenen Stoffe fortwährend entfernt werden, und das wird durch die als Immunkörper (Ambozeptoren) bezeichneten Stoffe des Serums erzielt, die sich mit der abgegebenen Bakteriensubstanz verbinden. Die katalytische Wirkung des aktiven Serums bezieht sich nun nach Bail auf die Beschleunigung der Verbindung des Immunkörpers mit der abgegebenen Substanz. Das Komplement würde danach also die Bakteriolyse nur beschleunigen. Die entwickelte Anschauung steht mit den herrschenden Ansichten über die Bakteriolyse in völligem Widerspruch, und das bisher vorliegende Versuchsmaterial erscheint nicht geeignet, sie mehr als rein hypothetisch zu betrachten, zumal wenn man zur Beurteilung der Versuchsresultate gewichtige Momente (wie Vielheit der Komplemente, Abhängigkeit des Komplementbedarfs von der Ambozeptormenge etc.) heranzieht.

Allerdings muss erwähnt werden, dass es immerhin denkbar ist, dass bei den Reaktionen zwischen Toxin und Antitoxin, Rezeptor und Ambozeptor etc. etc., wenn auch die bekannten reagierenden Stoffe keine Fermente sind, die Reaktion doch durch gewisse katalysatorische Einflüsse im Tierkörper oder auch im Reagenzglas nicht unwesentlich beeinflusst werden kann, eine Möglichkeit, auf die auch von Liebermann hingewiesen hat. Die Frage ist bisher wenig experimentell in Angriff genommen worden, indes liegen doch bereits aus den letzten Jahren mehrere Versuchsergebnisse (von Behring [47], Morgenroth [300, 301], Otto und Sachs [351]) vor, welche die Berücksichtigung von positiven oder negativen Katalysatoren in den tierischen Säften und Geweben rechtfertigen.

Eine strikte Definition für das Komplement lässt sich nicht geben; das Massgebende für die Definition des Komplements, wie auch des Ambozeptors muss nach wie vor die Erkenntnis des Wirkungsmechanismus bleiben. Die ursprünglich aufgestellte Thermolabilität bei 55° als Charakteristikum der Komplemente konnte schon nach ziemlich kurzer Zeit nicht mehr aufrecht erhalten werden, indem Komplemente gefunden wurden, welche durch die gewöhnliche Inaktivierungstemperatur nicht geschädigt wurden (Ehrlich und Morgenroth), andererseits aber auch der Nachweis von Ambozeptoren gelang, welche eine besondere Thermolabilität aufwiesen (Sachs, E. Neisser und Friedemann [324], Morgenroth und Sachs [304], Moreschi [290] etc.) Solche Abweichungen von dem als Norm aufgefassten Verhalten

sind immer zahlreicher bekannt geworden. So liegen weitere Berichte über thermostabile Komplemente von Bail (35), Pettersson (357), Remy (381, 382) vor.

Die bakterizide Substanz des normalen Rattenserums gegenüber Milzbrandbazillen scheint nach den Untersuchungen Pirennes (374, 375) allerdings nichts mit den komplexen Cytotoxinen zu tun zu haben, da sie sich ausser durch die Thermostabilität noch durch eine Reihe anderer markanter Merkmale unterscheidet.

Durch besondere Thermolabilität sind viele Komplemente, welche normale Ambozeptoren aktivieren, ausgezeichnet, den höchsten Grad der Thermolabilität weisen die Komplemente der Kaltblütersera auf, für die Noguchi (341) bereits Temperaturen von 45°—50° zur vollständigen Zerstörung hinreichend gefunden hat. Dass die Komplemente auch beim einfachen Lagern rasch abgeschwächt und ihrer Wirksamkeit beraubt werden, ist allgemein bekannt[1]). Als bestes Schutzmittel dagegen empfiehlt sich das Aufbewahren der Sera im gefrorenen Zustand (cf. Morgenroth [1a]).

Als ein neu aufgefundenes Inaktivierungsmittel für Komplemente ist die photodynamische Einwirkung zu nennen. Lichtwitz (240) hat gezeigt, dass unter der kombinierten Wirkung fluoreszierender Stoffe und des Lichtes hämolytische Sera ihre Funktion verlieren, und dass dieser Verlust sich auf die Komplemente bezieht. Nach Pfeifer (361) leiden bei längerer Belichtung auch die Ambozeptoren unter der photodynamischen Wirkung, dagegen sollen die Agglutinine resistenter sein.

Die Zerstörung der hämolytischen Serumstoffe durch photodynamische Wirkung steht in enger Analogie zu den gleichartigen Befunden, die von Tappeiner (432) bei entsprechenden Versuchen mit Fermenten, Toxinen etc. erhoben hatte[2]). Durch die Untersuchungen von Tappeiners und seiner Mitarbeiter wissen wir auch, dass die nämliche photodynamische Wirkung auch auf Zellen ausgeübt wird und sich im Absterben der Zelle dokumentiert. In gleicher Weise wirken äusserst schwache Lösungen von fluoreszierenden Farbstoffen im Lichte (nicht im Dunkeln) stark hämolytisch, wie Sacharoff und Sachs (397), sowie Pfeiffer (360, 361) gezeigt haben. Die zerstörende Einwirkung auf die Blutzellen äussert sich hier, wie so oft, durch den Vorgang der Hämolyse. Die photodynamischen Substanzen und die Versuche, ihre Wirkung zu erklären, sind durch Michaelis (283) in einem Sammelreferat zusammengestellt, auf das auch bezüglich der einschlägigen Literatur verwiesen sei.

---

[1]) Dagegen sind die Komplemente dem Einfluss tiefer Temperaturen gegenüber sehr resistent. Petrie (356) und Lüdke (254) sahen selbst bei Temperaturen von — 180° resp. — 190° keine Schädigung der Komplemente eintreten. Lüdke fand auch Ambozeptoren und Agglutinine dieser Temperatur gegenüber widerstandsfähig.

[2]) Flexner und Noguchi (121) haben die photodynamische Wirkung fluoreszierender Farbstoffe auf Tetanustoxin, Schlangengifte und Saponin untersucht. Bemerkenswert ist, dass nach Noguchis (346) Untersuchungen die Widerstandsfähigkeit der einzelnen Komponenten der Schlangengifte gegenüber der photodynamischen Wirkung der auch sonst beobachteten Resistenzskala entspricht. Während das Neurotoxin und Hämolysin mehr oder weniger resistent ist, zeigt das Hämorrhagin (und die Thrombokinase) im Krotalus- und Daboiagift eine ziemlich geringe Widerstandskraft. Auch die hämolytische Kraft des Saponins wird nach Noguchi (347) durch photodynamische Wirkung herabgesetzt.

Zu erwähnen ist noch die Zerstörung der hämolytischen Komplementwirkungen durch Äther, die bereits Kyes und Sachs, Sclavo (415) erwähnt hatten, und die durch Ottolenghi und Mori (352) zum Gegenstand einer eingehenden Studie gemacht worden ist. Nach Ottolenghi und Mori soll der Äther nur auf die hämolytischen, nicht auf die bakteriziden Komplemente diese Wirkung ausüben.

Über Schwankungen des Komplementgehalts liegen eine Reihe von neueren Arbeiten vor. Nach Lüdke (254) besitzt das Serum in den ersten Tagen nach der Geburt einen verhältnismässig geringeren Vorrat von Komplementen. Abnahme des Komplementgehalts bei Schädigungen des Organismus wurde zuerst von Ehrlich und Morgenroth unter dem Einfluss der Phosphorvergiftung beobachtet. Weitere Angaben über Komplement-Verminderung oder Schwund beziehen sich auf chronische Eiterungen und Abszessbildung (Métalnikoff, Simnitzky [421], Lüdke [254]), auf Nahrungsentziehung (Bentivenga und Carini [49], Lüdke [254]), auf die Alkoholvergiftung (Abbot und Bergey [26]). Eine Verminderung der hämolytischen Fähigkeit und gänzliches Fehlen der bakteriziden Wirkung des Serums soll nach Sweet (429, 430) bei dem durch Pankreasexstirpation verursachten Diabetes erfolgen und auf Komplementmangel beruhen. Dagegen bedingt nach Sweet die durch Phloridzin erzeugte vorübergehende Glykosurie einen Anstieg des Komplementgehalts, den Lüdke (254) auch durch Pilokarpininjektion hervorgerufen hat. Gesetzmässige Schwankungen des Komplementgehalts hat Sachs (398) bei der Immunisierung mit fremdartigen Blutzellen beobachtet. Es sind danach drei Stadien zu unterscheiden:

1. Ein Sinken des Komplementgehalts.
2. Eine Komplementvermehrung.
3. Die Rückkehr zur Norm.

Eine dauernde Steigerung des Komplementgehalts ist bisher niemals gelungen. Wohl werden Komplementverluste, wie wir seit den Untersuchungen Schützes und Schellers wissen, rasch wieder gedeckt, und es wird sogar, wie aus den Versuchen Sachs' ersichtlich, der Defekt durch eine über das Normale hinausgehende Komplementproduktion ersetzt; indes scheint doch der Organismus in der Regel den Komplementgehalt des Blutes derart zu regulieren, dass ein ziemlich konstantes Gleichgewicht resultiert, vorausgesetzt, dass nicht besondere Momente die Ursprungsstätten der Komplemente im positiven oder negativen Sinne beeinflussen. Andererseits können individuell erhebliche Variationen des Komplementgehalts vorkommen. Im Gegensatz zu dem ausserordentlich konstanten Komplementgehalt mancher Tiersera, weisen andere einen überaus wechselnden Bestand an Komplementen auf, wie Morgenroth und Sachs (304) besonders am Beispiel des Pferdeserums

beschrieben haben[1]). Morgenroth und Sachs haben auch nicht unerhebliche, zeitliche Schwankungen des Komplementgehalts ein und desselben Pferdes beobachtet. Marshall (273) hat Variationen der hämolytischen Fähigkeiten des Menschenserums und von Transsudaten und Exsudaten näher untersucht. Nach H. Strauss (426) ist die hämolytische Kraft der Exsudate grösser, als die der Transsudate und steht in Korrelation zum Eiweissgehalt der Ergüsse.

Bisher haben die Studien über Differenzen des hämolytischen Verhaltens des Blutserums bei verschiedenen Krankheiten etc. zu keinen pathognomonischen Ergebnissen geführt. Entweder der Komplementgehalt wies überhaupt keine Unterschiede auf, wie es nach Keutzler (175) und Lüdke (254) bei der Lungentuberkulose der Fall ist, oder es wurden gewisse Variationen aufgefunden, die sich aber dann weder als konstant, noch als regelmässig bei bestimmten Krankheiten vorkommend, erwiesen[2]).

Trotzdem erscheint die vergleichende Untersuchung der Serum-

---

1) Freilich muss man auch die ungewöhnliche Labilität der Pferdekomplemente in Betracht ziehen und auch sonst bei vergleichenden Untersuchungen wegen der Labilität der Komplemente auf möglichste Übereinstimmung aller bei Gewinnung und Prüfung der Sera in Betracht kommenden Umstände achten.

2) Vergl. die bereits zitierten Arbeiten über das hämolytische Verhalten des Blutserums bei der Urämie. Von weiteren Autoren, die über das hämolytische (cytotoxische, isolytische) Verhalten des Blutserums bei Krankheiten etc. gearbeitet haben, seien genannt: Camus und Pagniez (79), Gonssef (151), Halpern (157), Hedinger (159), Howard (167), Landsteiner und Leiner (219), Longcope (248), Marshall (273), Polk (377), Thompson (434, 435), Trommsdorff (437) und viele andere. Auch sei auf die neueren Untersuchungen Kellings (174) über das hämolytische Vermögen des Serums Krebskranker, aus denen dieser Autor weittragende Schlüsse auf die Diagnose und Ätiologie des Karzinoms ziehen will, hingewiesen.

In diesem Zusammenhange sei auch die von Marx und Ehrnrooth (277—279) angegebene Methode zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Säugetierblut erwähnt, welche darauf beruht, dass eine aus dem zu untersuchenden Blutfleck hergestellte Extraktlösung auf agglutinierende und hämolytische Fähigkeit gegenüber Menschenblut geprüft wird. Während Isolysine und Isoagglutinine im Menschenserum fehlen oder nur von geringgradiger Wirkung sind, sind Heterolysine und Heteroagglutinine stets leicht nachzuweisen und bewahren viele Jahre hindurch ihre Wirksamkeit. Hingegen weist Martin (276) auf die grossen individuellen Schwankungen des Gehalts an Isoagglutininen auch im menschlichen Blutserum hin und hegt auch Bedenken gegen die von Landsteiner und Richter (222) angegebene forensische Verwendung der Isoagglutinine. Diese Autoren haben nämlich daran gedacht, eine individuelle Blutdifferenzierung auf Grund der Tatsache zu ermöglichen, dass das menschliche Serum fast stets Isoagglutinine, aber niemals Autoagglutinine enthält. Hinderlich für die praktische Verwertung ist nur der Umstand, dass die isoagglutinierende Fähigkeit des angetrockneten Blutes rasch abnimmt. Im übrigen sind die Angaben auch letzthin von Verdier (445) vollauf bestätigt, so dass man wohl dann, wenn die aus der zu untersuchenden Blutspur hergestellte Lösung die Blutkörperchen eines Individuums agglutiniert, den Schluss ziehen kann, dass das Blut nicht von diesem Individuum stammt. Natürlich können die erwähnten Methoden nur als Hilfsreaktionen in Betracht kommen.

funktionen durchaus nicht aussichtslos. Nur müsste die Bearbeitung in dieser Richtung auf möglichst breiter Basis erfolgen, während bisher fast allgemein gerade nur die hämolytische Wirkung des Menschenserums auf Kaninchenblut als Indikator benutzt wurde. Sind einmal eine grosse Reihe von Funktionen des menschlichen Serums festgestellt, so ist es wohl möglich, dass bei ausgiebigem Studium sich gesetzmässige Abweichungen von der Norm bei verschiedenen Krankheiten oder unter dem Einfluss der Ernährung auffinden lassen, die auch klinisch von Bedeutung werden können.

Die Produktion der Komplemente muss man, ebenso wie diejenige der Ambozeptoren, als eine vitale Zellsekretion auffassen. Die Metschnikoffsche Schule nimmt indessen an, dass die Komplemente nur beim Absterben der Leukozyten, resp. bei der Blutgerinnung frei werden (Phagolyse). Indes ist diese Frage, wie P. Th. Müller (15) mit Recht hervorhebt, nur dann von praktisch prinzipieller Bedeutung, wenn das zirkulierende Plasma frei von Komplementen ist, d. h. wenn es die dem Serum eigenen Komplementfunktionen nicht besitzt. Lassen sich hingegen im Plasma ebenso wie im Serum Komplemente nachweisen, so ist damit gesagt, dass der Vorgang, durch den Komplemente in die Blutflüssigkeit gelangen, physiologischerweise stattfindet, und die Frage, ob die Komplemente das Produkt eines ständigen Leukozytenzerfalles oder einer vitalen Sekretion darstellen, hat dann untergeordnete Bedeutung und scheint überdies schwer zu entscheiden.

Dass nun die Komplemente frei im Plasma zirkulieren, darf durch die fortgesetzten zahlreichen Arbeiten der letzten Jahre mit Sicherheit als erwiesen gelten. Die ursprünglichen Angaben Gengous, dass das Plasma keine Komplementwirkungen entfaltet, konnten bereits durch Pettersson (357) nicht bestätigt werden. Nach Pettersson wirkt sogar das Plasma in manchen Fällen stärker bakterizid als das Serum, was Pettersson darauf zurückführt, dass bei der Gerinnung durch das sich ausscheidende Fibrin Komplemente absorbiert werden. Ebenso hat Hewlett (164) beim Gänseblutplasma gezeigt, dass es ebenso stark oder stärker hämolytisch und bakterizid wirkt, als Gänseserum. Falloise (113) gewann das Plasma in der Weise, dass er am lebenden Tiere ein Stück einer grösseren Vene durch Ligaturen isolierte und exstirpierte und das Plasma im Gefäss selbst durch Zentrifugieren von den Blutkörperchen trennte. Auch das derart gewonnene Plasma stand dem Serum an hämolytischer Wirkung nicht nach, übertraf es sogar recht oft, und nach dem gleichen Vorgang kam Lambotte (202) für die bakterizide Wirkung zu demselben Resultat. v. Dungern (6) konnte die hämolytische Wirkung in sehr eklatanter Weise im Haifischplasma nachweisen, da das Haifischblut an und für sich flüssig bleibt und erst

nach Zusatz von Gewebssäften des gleichen Tieres gerinnt. Zu dem gleichen Ergebnis, dass die Komplemente frei im Plasma zirkulieren, führten die Untersuchungen Belleis (48). Von Interesse ist auch ein Versuch Sweets (429). Der Humor aqueus der vorderen Augenkammer enthält normalerweise keine Komplemente. Entfernt man aber beim Kaninchen denselben, so enthält die nunmehr sich in die vordere Kammer ergiessende Flüssigkeit ziemlich reichliche Komplementmengen — entgegen früheren Angaben Levaditis —, die allerdings nach einigen Stunden wieder verschwinden. Da nun das neugebildete Kammerwasser andererseits frei von Leukozyten ist, schliesst Sweet, dass die Komplemente frei im Plasma zirkulieren, unter dem Einfluss des durch die Entleerung der vorderen Kammer entstehenden negativen Drucks durch die erweiterten und durchlässigeren Gefässe hineingelangen und nach Wiederherstellung der normalen Zirkulationsverhältnisse wieder verschwinden [1]). Auch Sweets direkte vergleichende Untersuchungen von Plasma und Serum ergaben keinen Unterschied des Komplementgehalts [2]).

Simnitzky (421) hat den Komplementgehalt des Serums vom Kaninchen, denen Rinderblut injiziert worden war, untersucht. Da eine solche Injektion eine starke Abnahme der Leukozytenzahl, speziell der Makrophagen, im Blute bedingt, andererseits aber keine Komplementschwankungen zu beobachten waren, kommt Simnitzky zu dem Schluss, dass die Komplemente frei im Plasma vorhanden sind. Die Metchnikoffsche Schule, insbesondere Levaditi (11, 233, 237, 238) hat sich gegen diese Deutung gewandt. Nach Levaditi wird durch die Blutinjektion eine Schädigung der Phagozyten verursacht, die zur Phagolyse führt. Dadurch werden Komplemente in Freiheit gesetzt, so dass das Serum trotz geringerer Leukozytenzahl nicht ärmer an Komplementen zu sein braucht. Indes sind auch Falloise und Dubois (114) zu analogen

---

[1]) Diese Versuchsergebnisse Sweets sind durch Römers (387, 390) unabhängige, gleichartige Versuche vollinhaltlich bestätigt. Ebenso hat Römer (390) nachgewiesen, dass bei immunisierten Tieren nach der Punktion auch Ambozepter in das Kammerwasser übergeht und das im Serum bekannte Überwiegen des Ambozeptors über das Komplement auch im Kammerwasser anzutreffen ist (vergl. auch Wessely [466]). Römer hat ferner gefunden, dass bei Reizung des einen Auges (Punktion, bakterielle Reize, Trigeminusdurchschneidung) die Zusammensetzung des Kammerwassers der anderen Seite (Eiweissgehalt, Hämolysinübergang) nicht alteriert wird, was für die Theorie der Pathogenese der sympathischen Ophthalmie von besonderer Bedeutung ist.

[2]) Löwit und Schwarz (246, 247) lassen auf Grund ihrer Untersuchungen die Frage offen, ob die Komplemente frei im Plasma zirkulieren. Sie haben zwar in den nach verschiedenen Methoden untersuchten Plasmen bakterizide Wirkungen gefunden, aber zugleich das Vorhandensein von Fibrinferment nachweisen können. Da man nun das Fibrinferment als ein extravaskuläres Produkt ansieht, glauben die Autoren, dass das künstlich gewonnene Plasma nicht dem im lebenden Tiere zirkulierenden Blutplasma gleichgestellt werden dürfe (vergl. auch Levaditi [11, 233]).

Ergebnissen wie Simnitzky gelangt, indem sie bei Hyperleukozytose keine Zunahme der hämolytischen oder bakteriziden Wirkung des Serums beobachteten. Sie gelangen zu dem Schlusse, dass die Leukozyten durchaus nicht so fragil sind, wie man annimmt, und nicht als die Abgeber von Komplementen betrachtet werden können. Auch Lambotte und Stiennon (203) zeigen, dass die Leukozyten nicht so leicht zerstörbare Elemente sind, und sie glauben, dass die von Metchnikoff supponierten Schädigungen bei der Plasmagewinnung keine Rolle spielen, dass vielmehr die Komplemente frei im Plasma zirkulieren.

Levaditi (11, 229, 230, 233, 237, 238) hat sich auch gegen die Versuche von Gruber (152), Bellei (48) und Sachs (398) gewandt, welche eine intravasale Hämolyse beim lebenden Tier dartun und dadurch den Schluss rechtfertigen, dass die Komplemente frei im Plasma zirkulieren. Wenn auch Levaditi gegen die Versuche Grubers und Belleis, in denen inaktiviertes spezifisches hämolytisches Serum in die Bauchhöhle der Versuchstiere eingespritzt wurde, anführt, dass in seinen Versuchen kurze Zeit nach der Injektion im Plasma keine Hämolyse stattfand, so kann man wohl mit Gruber (152) entgegnen, dass zu dieser Zeit eben der Ambozeptor noch nicht an die Blutzellen herangelangt war. Levaditi nimmt hingegen an, dass die Erythrozyten vorwiegend in den Phagozyten der Milz zugrunde gehen. Aber selbst wenn durch seine Versuche bewiesen ist, dass die Phagozyten an der Zerstörung beteiligt sind, so ist dadurch natürlich eine extrazelluläre Hämolyse nicht ausgeschlossen[1]).

Auch ein Versuch von Sachs (398) erscheint für das freie Zirkulieren des Komplementes im Plasma beweisend. Wenn man nämlich Kaninchen Rinderblutkörperchen intravenös injiziert, so tritt nach 3 bis 4 Tagen eine intensive Hämoglobinämie und Hämoglobinurie ein, die mit dem ersten Auftreten der Ambozeptoren im Blute in ursächlichem Zusammenhang steht. Der Einwand, dass es sich dabei um Phagolyse handle, ist bei dieser Versuchsanordnung wohl ausgeschlossen, da ja zwischen der Injektion, durch welche doch die Noxe für den Phagozytenapparat bedingt sein müsste, und der Hämolyse ein langer Zeitraum liegt. Levaditi wendet auch gegen diese Versuche ein, dass die Zerstörung der Blutzellen im Inneren der Phagozyten vor sich gehe, und hält an seinem Standpunkte fest, dass die Komplemente nicht frei im Plasma zirkulieren. Auch hält Levaditi solches Plasma, das Komplementwirkungen ausübt, für nicht identisch mit dem zirkulierenden Plasma und glaubt, dass die Leukozyten während der Manipu-

[1]) Die Auffassung Levaditis teilen übrigens Sawtschenko (408) und Deutsch (4).

lationen der Gewinnung Zeit gehabt haben, Komplemente abzugeben (Phagolyse).

Indessen scheinen die angeführten mannigfachen Befunde der Autoren doch dafür zu sprechen, dass die Komplemente frei im Plasma zirkulieren (cf. auch Ascoli [33], Dömeny [94]). Wenigstens ist kein entscheidender Versuch gegen diese Anschauung vorhanden, und es liegt daher kein gewichtiger Grund vor, sie aufzugeben, zumal auch eine extrazelluläre Bakteriolyse in vivo ausser durch die früheren Arbeiten Pfeiffers und seiner Schüler auch durch neuere Feststellung (cf. Ascher [34], Wolff [471, 472]) als erwiesen gelten kann.

Über den Ursprung der Komplemente sind die Ansichten auch noch immer geteilt. Versuche, welche die Schule Metchnikoffs zur Stütze dafür, dass die Komplemente lediglich aus den Leukozyten stammen, angeführt hat, können nicht mehr als eindeutig angesehen werden. Metchnikoff unterscheidet bekanntlich zwei Typen von Komplementen:

1. Die Makrozytase, welche aus den Makrophagen (mononukleäre Leukozyten) stammt und die Funktion besitzt, die hämolytischen und sonstigen Ambozeptoren für tierische Zellen zu kompletieren.

2. Die Mikrozytase, stammt von den Mikrophagen (polynukleäre Leukozyten) und aktiviert die bakteriziden Ambozeptoren.

Nach Tarassévitsch sollten nun nur die Extrakte der makrophagenreichen und Verdauungsorgane hämolytisch wirken, und diese Befunde mussten als wesentlicher Beweis für den Ursprung der hämolytischen Komplemente aus den Makrophagen gelten, vorausgesetzt natürlich, dass sich die Hämolysine der Organextrakte und diejenigen des Blutserums identisch verhalten. Das ist aber nicht der Fall. Korschun und Morgenroth (186) haben erwiesen, dass die hämolytischen Stoffe der Organextrakte kochbeständig, in Alkohol löslich, nicht komplex und nicht befähigt zur Antikörperbildung sind. Berücksichtigt man ferner noch den Umstand, dass die Organextrakte auch hämolytisch auf das Blut derjenigen Tierarten und Individuen wirken, von denen sie stammen, so ist ohne weiteres ersichtlich, dass die hämolytischen Substanzen der Organe nicht mit den Hämolysinen, resp. Cytasen (Komplementen) identifiziert werden dürfen. Zu den gleichen Resultaten wie Korschun und Morgenroth gelangten Sawtschenko und Berdnikoff (408), Dömeny (94), sowie Donath und Landsteiner (96, 97)[1]) und Lüdke (254) bei der Nachprüfung der von Tarassévitsch angegebenen Befunde. Donath und Landsteiner machen Angaben, denen zufolge in den Leukozyten und Exsudatflüssigkeiten antihämo-

---

[1]) Siehe daselbst die frühere Literatur über die vorliegende Frage.

lytische Stoffe enthalten sind, was sogar natürlich gegen die Abstammung der Hämolysine aus den Leukozyten zu sprechen scheint[1]), Levaditi (235) ist nach seinen Untersuchungen freilich der Ansicht, dass allerdings die durch längeres Auslaugen gewonnenen Organextrakte die von Korschun und Morgenroth beschriebenen hämolytischen Eigenschaften besitzen, dass man aber bei kurz dauerndem Mazerieren makrophagenhaltiger Organe hämolytische Stoffe erhält, die den Komplementen durchaus entsprechen. Die thermostabilen hämolytischen Stoffe hält Levaditi für das Produkt antolytischer Vorgänge, während die thermolabilen Stoffe präformiert sein sollen.

Hämolytische Eigenschaften der Extrakte von Organen und bösartiger Geschwülste (Karzinome) haben auch Micheli und Donati (287), sowie Kullmann (195, 196) beschrieben, und man kann die Träger der beschriebenen Wirkungen nach den Angaben der Autoren mit den hämolytischen Substanzen Korschuns und Morgenroths für identisch halten. Es handelt sich vielleicht in allen diesen Fällen um ähnliche hämolytische Wirkungen, wie sie Kyes und Sachs (201) durch Fettsäuren, Seifen etc. erzielt haben. In dieselbe Kategorie gehören die alkohollöslichen, thermostabilen Hämolysine des Blutserums, welche von Wölfel (470) und Levaditi (235, 236) beschrieben worden sind.

Auch dass die Mikrophagen die Quelle der bakteriziden Komplemente darstellen, ist durchaus nicht allgemein anerkannt, indem eine Reihe von Autoren (cf. Ascher [34], Gruber [152], Petrie [356]) die bakteriziden Wirkungen von Leukozytenextrakten entweder vermissten oder sie nicht mit denjenigen des Serums identifizieren konnten.

Eine bestimmte Antwort auf die Frage nach der Bildungsstätte der Komplemente ist heute jedenfalls mit Sicherheit nicht zu geben. Es liegt keine Veranlassung vor, den Leukozyten eine Bedeutung abzusprechen, erscheint aber bei der Vielheit der Komplemente wahrscheinlich, dass eine Reihe verschiedener Zellen und Organe bei der Komplementproduktion beteiligt sind. Die Versuche, welche in dieser Hinsicht von den Autoren Ascoli und Riva, Wassermann, Donath und Landsteiner (97), Levaditi (233, 235) unternommen wurden, sind nach unserer jetzigen Kenntnis nicht mehr geeignet, zur Klärung der Frage beizutragen. Es wurde nämlich versucht, durch Erzeugung von Antikomplementen Rückschlüsse auf die Komplementnatur der einverleibten Antigene zu ziehen. Da sich nun gezeigt hat, dass antikomplementäre Sera bereits durch Eiweissantigene erzeugt werden

---

1) In demselben Sinne müsen Versuche von Hoke (166) betrachtet werden, nach denen die Leukozyten ebenso wie andere Organzellen Komplemente binden und zellfrei zentrifugierte Pleuraexsudate infolge des Kontakts mit den Leukozyten schwächer hämolytisch wirken als das Serum.

und durch das Zusammenwirken mit letzteren Komplement ablenkend wirken[1]), die Erzeugung von echten Antikomplementen aber überhaupt zweifelhaft geworden ist, so liegt es auf der Hand, dass die Erzeugung antikomplementär wirkender Sera durch Vorbehandlung mit leukozytenhaltigem Material ebensowenig für den Sitz der Komplemente in den Leukozyten beweisend ist, wie die Entstehung antikomplementärer Sera nach Injektion andersartigen Zellmaterials irgendwie für eine entsprechende Ursprungsstätte der Komplemente spricht.

Nach alledem muss die exakte Antwort auf die Frage nach dem Ursprung der Komplemente offen bleiben. Dass sie von Zellen abstammen, mögen sie nun von der lebenden Zelle sezerniert werden oder beim Zellzerfall entstehen, wird wohl allgemein zugegeben. Und dass die Leukozyten eine, vielleicht eine wesentliche Bildungsstätte der Komplemente darstellen, kann nicht bestritten werden, wiewohl anzunehmen ist, dass die Komplemente auch in anderen Zellgebieten des Organismus entstehen können[1]).

Was nun die Konstitution und Wirkungsweise der Komplemente anlangt, so haben Ehrlich und Morgenroth von Anfang an die Wirkung der Komplemente auf die ambozeptorbeladenen Zellen mit derjenigen der Toxine in Parallele gestellt und dementsprechend an dem Komplementmolekül eine haptophore und eine toxophore oder zymotoxische Gruppe unterschieden. Die Annahme der zymotoxischen Gruppe ist ja lediglich der Ausdruck für die Tatsache, dass die Komplemente eine destruktive Wirkung entfalten. Die interessierende Frage ist also die: Was bleibt übrig, wenn das komplementhaltige Serum seiner Komplementfunktion beraubt ist? Das letztere Postulat ist leicht zu erfüllen, da, wie schon erwähnt, die Komplemente in der Regel durch Erhitzen auf 50⁰—55⁰ ihre eigentümliche Wirkung verlieren. Die zymotoxische Gruppe wird also durch diesen thermischen Eingriff zur Unkenntlichkeit alteriert.

Ist nun in solchem erhitzten Serum eine haptophore Gruppe noch

[1]) Siehe Kapitel VI, b.

[2]) Die Frage der intrazellulären Vernichtung fremdartiger Zellen in den Leukozyten, die Phagozytenlehre Metchnikoffs, ist nicht in den Bereich dieser Abhandlung gezogen, als deren wesentlichste Aufgabe betrachtet wird, die cytotoxischen Wirkungen des Blutserums zu schildern. Die Rolle der Phagozytose bei der Immunität soll hier nicht diskutiert werden, nur sei auf die in dieser Hinsicht bedeutungsvollen neueren Arbeiten über cytotrope Substanzen (Opsonine) hingewiesen (s. Kapitel IV, Anhang). Eine ausführliche Darstellung „Die Lehre von den Phagozyten und deren experimentelle Grundlagen" aus letzter Zeit ist von Metchnikoff (13) selbst im Handbuche von Kolle-Wassermann gegeben worden; siehe ferner den folgenden Aufsatz von Metschnikoff in diesen „Ergebnissen".

nachzuweisen? Die Antwort auf diese Frage hat natürlich nur einen Wert, wenn sie positiv ausfällt. Muss man sie nach experimenteller Prüfung verneinen, so lassen sich auf die Existenz von haptophoren Komplement-Gruppen im aktiven Serum keinerlei Rückschlüsse ziehen. Denn die haptophore Gruppe kann ja die gleiche Thermolabilität wie die zymotoxische aufweisen und gleichzeitig mit ihr zerstört sein.

Die experimentelle Analyse hat nun gezeigt, dass die haptophore Gruppe auch noch im inaktivierten Serum vorhanden ist, dass also den Komplementen neben der zymotoxischen Gruppe noch eine besondere bindende Atomgruppierung vindiziert werden muss, mit anderen Worten, dass bei der Inaktivierung der Sera die Komplemente nicht völlig zerstört, sondern nur in Modifikationen übergeführt werden, die Ehrlich und Morgenroth als Analoga der Toxoide „Komplementoide" genannt haben.

Wir müssen uns zwar von vornherein darüber klar werden, dass die erste von Ehrlich und Morgenroth erbrachte Beweisführung für die Existenz der Komplementoide heute vorläufig nicht aufrecht erhalten werden kann. Ehrlich und Morgenroth haben nämlich zunächst auf das Vorhandensein von Komplementoiden im inaktivierten Serum aus dem Grunde geschlossen, weil es ihnen gelang durch Vorbehandlung von Tieren mit diesem inaktiven Serum Immunsera zu erzeugen, welche antikomplementäre Wirkungen ausübten. Da sich nun gezeigt hat, dass antikomplementäre Wirkungen durch das Zusammenwirken von Eiweissantigenen und ihren Antikörpern verursacht werden [1], so kann nicht mehr entschieden werden, ob es sich in den ausschlaggebenden Versuchen um echte Antikomplemente oder um Komplementablenkung durch Eiweiss und Antikörper gehandelt hat. Im letzteren Falle stellen die erzeugten Immunsubstanzen nicht die Antikörper der Komplemente, sondern die Antikörper der Eiweissstoffe des injizierten Serums dar. Man kann daher Moreschi (291) nur beipflichten, wenn er sich dahin äussert, dass die Komplementoidfrage, „soweit sie sich auf die Möglichkeit der Bildung von Antikomplementen stützt, einer Revision bedarf." In der Tat muss man auf diesen Beweis so lange verzichten, bis überhaupt die Frage entschieden ist, ob es gelingt, auf immunisatorischem Wege Antikomplemente, d. h. Antikörper der Komplemente zu erzeugen.

Aber man kann auf diesen indirekten Weg der Beweisführung leicht Verzicht leisten, da es gelungen ist, die Komplementoide direkt im Reagensglase durch ihre interferierende Wirkung zu demonstrieren.

---

[1]) Die nähere Besprechung dieses schon mehrmals erwähnten Phänomens bleibt dem nächsten Kapitel vorbehalten, s. VI, b.

Wenn dies ursprünglich Ehrlich und Morgenroth nicht gelang, so war die Ursache hierfür nach ihrer eigenen Annahme darin gelegen, dass durch den Eingriff, welcher die Zerstörung der zymotoxischen Gruppe bedingt, gleichzeitig die Avidität der haptophoren Gruppe herabgesetzt wird. In der Tat hat sich auch weiterhin stets gezeigt, dass durch thermische Einwirkung die Bindungsenergie der haptophoren Gruppe sukzessive abnimmt, bei den verschiedenen Komplementen in mehr oder weniger ausgesprochenem Masse. Es müssen daher zur Demonstration von Komplementoiden gerade solche Sera am geeignetsten erscheinen, deren Komplemente eine besonders starke Thermolabilität der zymotoxischen Gruppe aufweisen. Denn in diesem Falle ist am ehesten die Möglichkeit gegeben, durch den relativ geringgradigen thermischen Einfluss die Avidität der haptophoren Gruppen, so gut es eben geht, zu erhalten.

Dieser Forderung zu genügen, ist zuerst Ehrlich und Sachs beim Hundeserum geglückt. Die Autoren haben gezeigt, dass Meerschweinchenblutkörperchen, welche mit inaktivem Hundeserum vorbehandelt waren, nicht mehr durch Meerschweinchenserum gelöst wurden, während bei gleichzeitigem Mischen aller drei Komponenten Hämolyse eintritt. Durch die Vorbehandlung der Blutzellen mit inaktivem Hundeserum war also durch die Komplementoide desselben dem Meerschweinchenkomplement der Zugang gesperrt worden. Weitere Versuche von Sachs (1) haben gezeigt, dass unter diesen Bedingungen durch Hundekomplemente noch Hämolyse erzielt werden kann. Es folgt daraus, dass einerseits die Komplemente des Hundeserums eine höhere Avidität besitzen, als diejenigen des Meerschweinchenserums, andererseits dass bei der Komplementoidbildung auch in diesem Falle eine, wenn auch geringe, so doch merkliche Aviditätsverminderung statt hat.

Wenn ich auf dieses typische Beispiel der Komplementoidwirkung noch einmal eingehender zu sprechen komme, so geschieht es deshalb, weil die Beweiskraft dieses Versuches jüngst von Gay (143) angezweifelt worden ist. In Wirklichkeit hat zwar Gay die von Ehrlich und Sachs erhaltenen Resultate vollkommen bestätigt. Er fand aber, dass sein Hundeserum bei der gewählten Inaktivierungstemperatur (51°) noch eine geringe hämolytische Wirkung entfaltet, die allerdings erst durch einen besonderen Kunstgriff sichtbar gemacht werden konnte. Er schliesst daraus, dass das Komplement im ganzen abgeschwächt, aber nicht in ein Komplementoid übergegangen sei. Demgegenüber hat Sachs (405) in wiederholten Versuchen nachgewiesen, dass es möglich ist, das Hundeserum derart zu inaktivieren, dass es auch unter den Gayschen Bedingungen vollständig unwirksam ist, aber doch als Komplementoid wirkt. Wenn nun Gay (146) auch demgegenüber in seiner Er-

widerung behauptet, eine vollkommene Inaktivierung bei Erhaltensein der haptophoren Funktion nicht erzielt zu haben, so muss er doch zugeben: „In the case in point a given alexine, partially destroyed by heat, shows, in a certain dose, a large combining activity and a slight hemolytic action.“ Es ist also durch das Erhitzen eine partielle Zerstörung des Komplements eingetreten, die sich im wesentlichen nur auf die hämolytische Funktion bezieht. Bei diesem Zugeständnis kann die ganze Diskussion eigentlich für erledigt gelten. Eine weitere Fortsetzung führt nur zu einem wenig wichtigen Wortstreit. Denn das Prinzip besteht ja nur darin, die haptophore und zymotoxische Gruppe der Komplemente zu differenzieren. Das ist Gay in hinreichendem Masse gelungen. Bei vorsichtigem Steigern der Inaktivierungstemperatur wäre er vielleicht auch zu einem Punkte gelangt, an dem das erhitzte Serum seine hämolytische Wirksamkeit vollständig einbüsst, die Bindungsenergie aber erhalten bleibt. Wenn er allerdings die Inaktivierungstemperatur gleich um 5° (von 51°—56°) steigert, so kann er den kritischen Punkt leicht übersehen haben und in ein Temperaturgebiet hineingeraten sein, durch das auch die haptophore Gruppe bereits tiefgreifende Veränderungen erleidet. Darin ist ja überhaupt die Schwierigkeit des Komplementoidnachweises gelegen, dass offenbar die Temperatur, welche die zymotoxische Gruppe zerstört, nicht weit entfernt von derjenigen ist, welche bereits einen wesentlichen Einfluss auf das Vereinigungsbestreben des Komplements ausübt. Es ist daher nicht zu verwundern, dass der exakte Nachweis der Komplementoide zuerst gerade beim Hundeserum gelang, dessen Komplemente durch eine besonders ausgesprochene Thermolabilität der zymotoxischen Gruppen ausgezeichnet sind.

Im übrigen aber hat das fortgesetzte Studium es nicht an dem einzelnen Beispiele bewenden lassen. Fuhrmann (139) hat auch im Kaninchenserum nach dem Vorgang von Ehrlich und Sachs mit Sicherheit Komplementoide nachweisen können. Es handelte sich um ein Immunserum, welches vom Kaninchen durch Vorbehandeln mit Rinderblut erhalten war. Während das einfach gelagerte Serum nach drei Wochen Komplementoide aufwies, entbehrte eine Probe des gleichen Serums, das erst inaktiviert und dann aufbewahrt war, der für Komplementoide charakteristischen Eigenschaften. Es scheint daher, dass das spontane Inaktivwerden des Serums für die haptophore Gruppe einen harmloseren Eingriff darstellt, als das künstliche Inaktivieren durch thermische Einflüsse, während die zymotoxische Gruppe auf beide Weisen ihrer Wirkungskraft beraubt wird.

Einen wesentlichen Teil der weiteren Kenntnisse über die Wirkungsart der Komplementoide verdanken wir den interessanten Forschungen

von Muir und Browning (318). Diese Autoren haben die Gegenwart von Komplementoiden im inaktivierten Serum zunächst durch die Möglichkeit nachgewiesen, die Vereinigung des Komplements mit dem Antikomplement durch inaktives Serum zu verhindern[1]). Dann aber haben Muir und Browning den Nachweis erbracht, dass Komplementoide, welche von den ambozeptorbeladenen Blutzellen an und für sich nicht gebunden werden, sich mit letzteren vereinigen, wenn die mit einem Überschuss von Ambozeptor beladenen Blutzellen durch ein Minimum von Komplement aufgelöst worden sind. Nach der Hämolyse müssen also offenbar die freien komplementophilen Gruppen der verankerten Ambozeptoren mit erhöhter Energie die haptophore Komplementgruppe an sich ziehen, so dass nunmehr auch die schwächer aviden Komplementoide gebunden werden. Quantitative Untersuchungen zeigten ferner, dass die Menge von Komplementoid in manchen Fällen der ursprünglich vorhandenen Komplementmenge entspricht, in manchen allerdings die letztere nicht erreicht. Das Komplementoid wurde von den ambozeptorbeladenen Blutzellen nach der Hämolyse in dem gleichen Masse wie das Komplement gebunden.

Andererseits machen Muir und Browning (319) mit Recht auf Grund eingehender Versuche darauf aufmerksam, dass die Unwirksamkeit von Komplementen bei gewissen Kombinationen nicht notwendig die Folge mangelnder Bindung sein muss, sondern auch durch eine Unempfindlichkeit der ambozeptorbeladenen Zellen gegenüber der zymotoxischen Gruppe bedingt sein kann. Die Autoren erbringen auf diesem Wege weitere Beweise für die Differenzierung der haptophoren und zymotoxischen Gruppe im Komplementmolekül und bestätigen aufs Neue die von Ehrlich formulierte Scheidung von „dominanten" und „nichtdominanten" Komplementen. Wie erinnerlich, hat Ehrlich diejenigen Komplemente als „dominant" bezeichnet, die im gegebenen Fall zur Wirkung gelangen, wogegen er unter „nichtdominanten" Komplementen solche versteht, welche zwar von dem an die Zelle verankerten Ambozeptor gebunden werden, also eine geeignete haptophore Gruppe besitzen, aber nicht zur Wirkung gelangen, weil die zymotoxische Gruppe nicht „dominant" ist (cf. auch die neuere Arbeit von Browning [67]).

Muir und Browning schliessen aus ihren Versuchen, dass in der Regel eine solche relative Unempfindlichkeit der Zellen gegen die zymotoxischen Gruppen der arteigenen Komplemente vorhanden ist, und sie sind geneigt, darin eine weitere Schutzvorrichtung des Organismus zu erblicken. Wenn nämlich einmal die von Ehrlich und Morgenroth unter dem Ausdruck „Horror autotoxikus" zusammengefassten regulativen

---

[1]) Der Beweiskraft dieser Versuche im Sinne von Komplementoiden kann es natürlich keinen Abbruch tun, wenn es sich auch bei den antikomplementären Wirkungen um die komplementbindende Funktion der mit Antikörpern beladenen Eiweissstoffe gehandelt hat.

Einrichtungen, welche die Bildung von Autozytotoxinen verhindern, versagen, so wäre durch die relative Harmlosigkeit der Komplemente für die eigenen Zellen eine weitere Ursache gegeben, um die deletäre Wirkung der entstandenen Autoambozeptoren zu vereiteln.

Schlussfolgerungen experimenteller Ergebnisse Gays (148) decken sich übrigens zum Teil mit denjenigen von Muir und Browning, indem Gay für gewisse Fälle angibt, dass nichthämolytische Komplementmengen von den ambozeptorbeladenen roten Blutkörperchen vollständig gebunden werden. Bindende Funktion ist vorhanden, während die lytische Kraft fehlt. Um so weniger erscheint der von Gay erhobene Einspruch gegen die Komplementoide berechtigt. Denn ganz abgesehen davon, dass man mit letzteren nach den Bestätigungen Fuhrmanns und Muirs und Brownings als mit einer sicheren Tatsache rechnen muss, entsprechen die beschriebenen „nichtdominanten" Komplemente, bei denen es sich um starke Bindungsfähigkeit, aber geringer oder fehlender Wirkung der zymotoxischen Gruppe handelt, durchaus der in dem Komplementoidbegriff gegebenen Vorstellung der Unabhängigkeit von haptophorer und zymotoxischer Gruppe.

Endlich haben Muir und Browning (320) gezeigt, dass die bekannte Tatsache, dass die zur Hämolyse erforderliche Komplementmenge durch einen Zusatz inaktivierten Serums in sehr vielen Fällen erhöht wird, darauf zurückzuführen ist, dass dem Komplement durch die im inaktiven Serum vorhandenen Komplementoide der Zugang zur komplementophilen Ambozeptorgruppe gewehrt ist. Muir und Browning haben dies bewiesen, indem es ihnen gelang, durch Digerieren des aktiven Serums mittelst ambozeptorbeladener Stromata gleichzeitig mit den Komplementen auch das im inaktiven Serum zur Geltung kommende Agens zu entfernen. Auf diese Weise haben sie ein weiteres wichtiges Beweisglied für die Existenz der Komplementoide erbracht und sie wenden sich gleichzeitig mit Recht gegen die schon erwähnten, völlig haltlosen Einwände Gays.

Der Vollständigkeit halber sei noch eine neuere Arbeit von Manwaring (270, 271) erwähnt, die sich mit den Komplementoiden beschäftigt. Auf Grund kurvenmässiger Darstellungen gelangt Manwaring zu dem Ergebnis, dass die Wirkung der Komplementoide ganz unregelmässig ist, indem sie zuweilen die Hämolyse vermindern, zuweilen sie unbeeinflusst lassen oder auch verstärken (!). Da in der Arbeit alle näheren Angaben über verwandte Blutarten und Sera fehlen, so ist es leider nicht möglich, sie vorläufig kritisch zu verwerten. Aber soviel kann doch gesagt werden, das es nicht angängig ist, ein inaktives Serum einfach dem Komplementoid gleichzusetzen. Denn im normalen inaktiven Serum sind ausser Komplementoiden noch eine grosse Reihe anderer Stoffe (Ambozeptoren, Antikomplemente, Antiambozeptoren etc.) vorhanden, deren interferierende Wirkung auf die Hämolyse durch ein Immunserum nachweislich besteht und nicht vernachlässigt werden darf. Es ist daher eine unzulängliche Prämisse, wenn Manwaring im aktiven normalen Serum lediglich mit Komplementoiden rechnet, und man darf mit allem Vorbehalt annehmen, dass die von ihm erhaltenen Kurven Resultanten einer Reihe die Hämolyse beeinflussender Faktoren darstellen, für die Komplementoidfrage an sich aber wenig in Betracht kommen.

Zum Schluss der Besprechung der Komplemente wäre noch der Frage zu gedenken, ob im Serum nur ein einziges Komplement oder eine Vielheit von Komplementen vorhanden ist. Bekanntlich sind von Anfang an beide Ansichten vertreten worden, die

unitarische durch Bordet, die pluralistische durch Ehrlich und seine Schule. Auch heute herrscht noch keine völlige Einigkeit, wenn auch wohl die überwiegende Mehrzahl der Forscher mit der Pluralität der Komplemente rechnet. In der Tat ist es schon a priori wahrscheinlich, dass die mannigfachen Wirkungen, welche das Serum als kompletierendes Agens entfalten kann, nicht von einem einzigen Stoff ausgeübt werden, sondern dass, ähnlich wie bei der Erforschung der Fermentwirkungen eine immer grössere Mannigfaltigkeit und spezifische Differenzierung erkannt wird, so auch das Komplement kein einheitlicher Körper ist (cf. Ehrlich [105]). Es ist daher augenscheinlich die Vielheit der Komplemente zunächst die einfachere Annahme und, um sie aufzugeben, müsste erst der Nachweis gefordert werden, dass in der Tat alle Komplementwirkungen des Serums durch dieselbe Substanz verursacht werden. Ein solcher Beweis existiert nicht. Der vielbesprochene Versuch Bordets, nach dem ein Serum durch ambozeptorbeladene Blutkörperchen sämtlicher Komplementfunktionen beraubt wird, findet durch die Vielheit der komplementophilen Gruppen im Immunserum eine mit der Vielheit der Komplemente wohl harmonierende Erklärung. Andererseits liegen eine grosse Reihe von positiven Beweisen für die Vielheit der Komplemente vor, welche in der Mehrzahl darin bestehen, dass verschiedene Komplementwirkungen des Serums durch physikalische oder chemische Einflüsse in verschiedener Art alteriert werden. Von derartigen Eingriffen wären zu nennen:

1. Die Differenzierung von Komplementen durch thermische Einflüsse (thermostabile und thermolabile Komplemente in demselben Serum);

2. Einwirkung chemischer Agentien (Alkali, Papain);

3. Filtration durch Pukallsche Filter (cf. Steinhardt [422]).

4. Differenzierung durch Partialantikomplemente.

5. Spezifische Bindung durch ambozeptorbeladene Blutkörperchen; dieselbe gelingt, wie schon erwähnt, nicht bei Verwendung von Immunseris. Bei Benutzung normaler Ambozeptoren ist aber eine Differenzierung auf diesem Wege in gewissen Fällen möglich.

Diese kurze Rekapitulation des älteren Beweismaterials möge genügen. Es soll eigentlich nur aus dem Grunde nochmals erwähnt sein, weil Bordet (57) gegenüber den daraus gezogenen Schlussfolgerungen ein Bedenken geäussert hat. Bordet meint nämlich, dass die durch irgendwelche Einflüsse auf das aktive Serum erfolgenden Veränderungen der Komplementfunktionen durch Abschwächung des einheitlichen Komplements bedingt seien, derart, dass nunmehr die empfindlichen Elemente noch gelöst werden, für die weniger empfindlichen dagegen die Wirksamkeit des Komplements nicht mehr ausreicht. Unter dieser Voraussetzung

müsste man aber erwarten, dass die Empfindlichkeitsskala der verschiedenen Zellen nach den verschiedensten Eingriffen, denen das Serum unterworfen wird, stets dieselbe bleibt. Das ist aber durchaus nicht der Fall. Eine Durchsicht der einschlägigen Versuche [1]) zeigt zur Genüge, dass der relative Grad der einzelnen Komplementwirkungen nach einem schädigenden Eingriff durchaus nicht der Reihenfolge der verschiedenen Komplementwirkungen des nativen Serums entspricht, dass sogar in vielen Fällen geradezu eine Umkehrung der Stufenleiter resultiert. Um exakte Schlussfolgerungen ziehen zu können, ist natürlich ein quantitatives Arbeiten in der von Ehrlich auf dem Immunitätsgebiete inaugurierten Richtung notwendig.

Allerdings geben solche Befunde, nach denen eine Differenzierung von Komplementfunktionen durch physikalische oder chemische Einflüsse als gelungen zu betrachten ist, zunächst noch, wie Ehrlich und Sachs betont haben, der Möglichkeit Spielraum, dass mit einer einheitlichen haptophoren Gruppe eine Vielheit zymotoxischer Gruppen in demselben Molekül vereint sind. Würde man nur mit den unter 1 und 2 erwähnten Differenzierungsverfahren zu rechnen haben, so würde diese Möglichkeit mit Berechtigung zu diskutieren sein. Aber auch die derart erbrachten Beweise (weitere Beiträge in dieser Richtung liegen von Rémy (382), Lüdke (254), Vedder (444) u. a. vor) genügen, um die Annahme eines in bezug auf die Funktion einheitlichen Alexins im Sinne Bordets als unhaltbar zu charakterisieren. Die weiter angeführten Verfahren erlauben es aber auch, zwischen den beiden Möglichkeiten, einer einzigen oder vielen haptophoren Gruppen zu entscheiden. In dieser Hinsicht sind die unter 3 bis 5 genannten Methoden bereits differenzierend, und es haben sich auch neuere Autoren (Cler und Defalle [80], Rémy [382]) auf Grund von Bindungsversuchen für die Vielheit der Komplemente ausgesprochen. Über Differenzierung von bakteriziden Komplementen durch thermische Einflüsse berichtet auch Buxton (73) (Bindungsversuche führen zu einem Verlust aller Komplementwirkungen), während Steinhardt (422), wie Bordet geneigt ist, die Unterschiede nach Filtration oder Erhitzen nur auf quantitative Beeinflussung eines einheitlichen Komplements zu beziehen [2]). Erinnert sei daran, dass auch Metschnikoff zwischen hämolytischen und bakteriziden Komplementen unterscheidet (Makrozytase und Mikrozytase), und in dieser Hinsicht sei auf die neueren Arbeiten Levaditis (233, 235, 238) verwiesen.

---

[1]) Bezüglich der früheren Literatur sei auf meinen ersten Aufsatz (21) verwiesen.

[2]) Auch Forster (123) schliesst aus seinen Versuchen auf ein einheitliches Komplement für Typhus- und Cholerabazillen im Ziegenserum (Bindungsversuche). Den Schlüssen Steinhardts sowie Forsters lassen sich dieselben kritischen Bedenken, wie sie oben geäussert wurden, entgegenhalten.

Auch Muir (317) bezweifelt nicht, dass im Serum mehrere Komplemente vorhanden sein können und hat im Verein mit Browning (319) einen prägnanten Beweis für die Existenz zweier differenter hämolytischer Komplemente im Kaninchenserum gegeben. Während die Aufnahme des einen Komplements durch die ambozeptorbeladenen Blutzellen im Verhältnis zu der verwandten Ambozeptorenmenge erfolgt, wird bei Benutzung einer anderen Kombination von Blutzellen und Ambozeptor die aufgenommene Komplementmenge durch eine Steigerung der Ambozeptordosis nicht vermehrt.

Endlich seien noch Beobachtungen erwähnt, welche zeigen, dass auch individuelle Schwankungen oder zeitliche Differenzen bei demselben Individuum in bezug auf die einzelnen Komplementfunktionen vorkommen. So haben Morgenroth und Sachs (304) eklatante individuelle und zeitliche Variationen des Komplementgehalts beim Pferdeserum beschrieben, die sich nicht ohne die Annahme verschiedener voneinander unabhängiger zymotoxischer Gruppen als Trägerinnen der verschiedenen Wirkungen erklären lassen. Besonders beweisend ist auch der Umstand, dass man durch künstliche Eingriffe eine spezifische Vermehrung eines bestimmten Komplements im Serum herbeiführen kann, wie dies Sachs (398) bei der Immunisierung von Kaninchen mit Rinderblut gezeigt hat. Während dabei das Komplement für den Rinderblutambozeptor erheblichen Schwankungen unterworfen ist, bleiben andere Komplementfunktionen in ihrer Stärke unbeeinflusst. Fassen wir das vorliegende Versuchsmaterial zusammen, so gelangen wir jedenfalls zu der Auffassung, dass die einzelnen Komplementfunktionen eines Serums in der Regel unabhängig voneinander sind, und die experimentelle Forschung bestätigt immer aufs neue den pluralistischen Standpunkt in der Komplementfrage.

VI. Über antihämolytische Wirkungen.

Da die Hämolysine und Cytotoxine des Blutserums nach Konstitution und Wirkungsweise völlige Analoga der einfachen Toxine darstellen, so ist von vornherein zu erwarten, dass sie ebenso, wie diese, in einen fremdartigen Organismus eingeführt, als Antigene wirken, d. h. die Bildung von Anticytotoxinen bedingen. Der Unterschied ist nur darin gelegen, dass die Serumcytotoxine aus zwei Teilstücken bestehen. Haptophore und toxophore Gruppe sind gewissermassen auseinandergerissen und jede an ein besonderes Molekül gebunden, deren Zusammentritt wiederum durch je eine haptophore Gruppe auf jeder Seite geregelt wird. Wir haben es also bei den Cytotoxinen des Blutserums mit drei haptophoren Gruppen zu tun, von denen a priori anzunehmen ist, dass

jede immunisierend wirken kann. Demnach sind, wie zuerst Ehrlich (Croonian Lecture) betont hat, drei spezifische antihämolytische oder anticytotoxische Antikörper denkbar:

1. ein Antiambozeptor der cytophilen Ambozeptorgruppe;
2. ein Antiambozeptor der komplementophilen Ambozeptorgruppe,
3. Antikomplemente.

Ausser diesen Antisubstanzen, welche durch chemische Bindung die wirksamen Bestandteile des Hämolysins neutralisieren, gibt es aber noch eine Reihe von Einflüssen, welche die Hämolyse verhindern, also antihämolytisch wirken können. Wir haben schon erwähnt, dass Ambozeptor oder Komplement durch den Funktionsverlust einer ihrer charakteristischen Gruppen in unwirksame Modifikationen übergehen können, die nicht nur ihre Wirksamkeit eingebüsst haben, sondern nunmehr antagonistisch wirken. So können die Komplementoide durch Besetzung der komplementophilen Ambozeptorgruppe dem aktiven Komplement den Zugang sperren, so können Ambozeptoide, wenn sie durch Verlust der cytophilen Gruppe entstanden sind, wie Antikomplemente wirken, wenn sie nur die cytophilen Reste darstellen, die Zellrezeptoren besetzen und dadurch die Zellen durch die Neutralisation der bindenden Gruppen unempfindlich machen.

a) Normale Substanzen von antihämolytischer Wirkung.

Aber auch andersartige Einflüsse können die hämolytische oder cytotoxische Wirkung verhindern. Wenn wir von dem Umstand, dass die Wirkung der Serumhämolysine bei niedriger Temperatur ausbleibt, absehen, so wäre hier an erster Stelle der Hemmung durch Salze zu gedenken, die in gleicher Weise dadurch erfolgt, dass das Komplement nicht gebunden wird. Beseitigt man die erhöhte Salzkonzentration, so ist die Bindung und Wirkung des Komplements wieder ermöglicht. (Sachs [400]). Man kann solche Hemmungswirkungen allgemein als „antireaktive“ bezeichnen. Hektoen und Ruediger (161) unterscheiden zwischen zwei Gruppen von Salzen, von denen die einen die Hämolyse hemmen, die anderen bei Verwendung äquimolekularer Mengen ohne Einfluss auf die Hämolyse sind. Nach Hektoen (160) besteht die Wirkung der hemmenden Salze in einer Veränderung des Komplements. Auch Fuhrmann (140) beschreibt eine hohe Empfindlichkeit der Komplemente gegenüber Ammonsulfat; in keiner der durch Zusatz von Ammonsulfat erhaltenen Fraktionen liessen sich Komplemente nachweisen.

In etwas anderer Weise entfalten gewisse Pflanzenschleime eine anticytotoxische Wirkung. So fällt nach den Untersuchungen von

Lingelsheims (244) der Schleim des Carrageenmooses die Ambozeptoren und Komplemente, letztere aber nicht vollständig aus. Antihämolytisch wirken auch Pepton und Albumosen (Löwenstein), sowie Glykogen und Inulin (Wendelstadt [465]). Die hemmende Wirkung bezieht sich zwar hierbei nur auf das Komplement, der Mechanismus ist aber doch ein ganz anderer als derjenige, durch den die einfache Salzkonzentration die antihämolytische Wirkung bedingt. Bei den eben genannten Stoffen ist es nämlich notwendig, dass sie eine gewisse Zeit vor dem Zufügen der Blutzellen dem Serum zugesetzt werden, damit ihre antihämolytische Wirkung in Augenschein tritt. Wir haben es also mit Substanzen zu tun, die erst mit dem Komplement reagieren müssen, um es dem Nachweise zu entziehen, und man kann also hier bereits mit gutem Recht von antikomplementären Stoffen im engeren Sinne sprechen. Durch ihr Vorkommen im Serum und den Geweben der tierischen Organismen können offenbar antikomplementäre Wirkungen verursacht werden, und wir werden auf Möglichkeiten der Deutung, die sich nach neueren Forschungen darbieten, noch an späterer Stelle eingehen. Hier sei bemerkt, dass es natürlich nicht angängig ist, ohne weiteres verallgemeinernde Schlüsse zu ziehen und für alle Antikomplementfunktionen des normalen Serums dessen Gehalt an bekannten chemischen Stoffen (Glykogen etc.) verantwortlich zu machen. Zweifellos kommen bereits im normalen Serum zahlreiche Haptine vor, die als Antikomplemente, Antiambozeptoren etc. fungieren. Sie sind dadurch ausgezeichnet, dass sie beim Kochen ihre Wirkung einbüssen und eine mehr oder minder ausgesprochene Spezifität besitzen.

Es ist vielleicht nicht uninteressant, hier an die entsprechenden Verhältnisse bei den die Wirkungen der einfachen Toxine, Hämolysine etc. hemmenden Substanzen des normalen Blutserums zu erinnern. Hier hatte sich bei gewissen hämolytischen Giften eine besondere Beeinflussung durch Lipoide, speziell das Cholesterin ergeben. Die erste Mitteilung dieser Art stammte von Ransom, welcher bereits 1901 fand, dass Saponin durch Cholestearin entgiftet wird und andererseits mittelst des in den Blutzellen enthaltenen Cholestearins zur hämolytischen Wirkung gelangt. Es handelt sich hierbei aber nicht um chemische Bindung, wie bei der Wirkung der echten Antitoxine, sondern vermutlich um physikalisch-chemische Lösungs- und Verteilungsvorgänge, die man mit Bashford (40) zweckmässig als „pseudoantitoxische" Wirkungen bezeichnet. Eine Reihe Analoga haben die Forschungen der letzten Jahre kennen gelehrt. So wirkt Cholestearin auch hemmend auf die Hämolyse durch Agarizin, Tetanolysin (Noguchi [337], P. Th. Müller [310], Landsteiner und v. Eisler [214, 215]), auf die Hämolyse durch Lezithin, Kobragift und Lezithin, Olivenöl (Kyes und Sachs [201]). Wie bereits Kyes und Sachs (201) gezeigt haben, ist die antihämolytische Wirkung des Cholestearins durchaus nicht allgemein gegen alle hämolytischen Gifte gerichtet. Die Serumhämolysine, das Staphylolysin, Arachnolysin werden durch Cholestearin in keiner Weise beeinflusst. Dass die schützende Wirkung des Serums gegenüber den genannten Giften mindestens zum Teil durch den Cholestearingehalt bedingt ist, erscheint zweifellos. Müller (310) fand sogar nach Fällung des Pferdeserums mit Alkohol die tetanolysinhemmende Wirkung quantitativ im Alkoholextrakt, während der Eiweissniederschlag

keine hemmende Wirkung mehr besass[1]). Sachs (402) hat andererseits festgestellt, dass das Antistaphylolysin sich gerade umgekehrt verhält, indem es durch Alkohol nicht extrahiert wird. Damit ist zugleich ein neuer Beweis für die Verschiedenheit des Antitetanolysins und Antistaphylolysins des Pferdeserums erbracht. Schon dieser Befund zeigt, dass es nicht angängig ist, etwa allgemein die hemmenden Wirkungen normaler Sera auf den Lipoidgehalt derselben zu beziehen. Es muss hierauf besonders hingewiesen werden, da von Detre und Sellei (87—92) der Versuch gemacht worden ist, sämtliche antitoxischen, antilytischen Wirkungen des normalen Serums den fettartigen Lipoidstoffen desselben zuzuschreiben. Die Grundlagen ihrer Theorie bestehen ausschliesslich in einer Bestätigung der hemmenden Wirkung der Lipoide (Cholestearin) gegenüber dem Tetanolysin und in der von ihnen auf Grund experimenteller Ergebnisse vertretenen Auffassung, dass die hämolytische Wirkung des Sublimats durch das Lezithin, resp. durch den Lezithingehalt der Sera aufgehoben wird. Wir haben die betreffenden Arbeiten der Autoren schon an anderer Stelle[2]) erörtert, und es erübrigt sich hier, auf ihre Mitteilungen hinzuweisen[3]). Dass ihre generalisierende Auffassung dem Tatsachenmaterial durchaus widerspricht und unmöglich aufrecht erhalten werden kann, hat v. Eisler (109—112) in eingehender Kritik gezeigt. v. Eisler hat nachgewiesen, dass das Pferdeserum sogar ausser dem Cholestearin auch einen eiweissartigen Körper enthält, der die Tetanolysinwirkung hemmt, während die hemmende Wirkung gegenüber dem Saponin allein durch das Cholestearin bedingt ist. Auch wird die antilytische Wirkung des Serums gegenüber dem Staphylolysin und dem Lysin des Vibrio Nasik nach v. Eisler lediglich durch den Eiweissgehalt verursacht. Es bleibt also von den antihämolytischen Wirkungen des Serums als allein durch Cholestearin bedingte nur die Schutzwirkung gegenüber dem Saponin übrig. Wie Madsen und Noguchi (259) gezeigt haben, gelingt es, aus einem Gemisch von Saponin und Cholestearin durch Schütteln mit Chloroform das Saponin wieder frei zu machen, und ebenso berichtet v. Eisler (112) über die Restitution des durch Cholestearin neutralisierten Tetanolysins mittelst Chloroforms. Für das Vorhandensein eines eiweissartigen Antitetanolysins im Pferdeserum spricht auch die Beobachtung v. Eislers, dass die verschiedensten Pferdesera entsprechend dem annähernd gleichen Cholestearingehalt auch eine quantitative Übereinstimmung ihrer gegen Saponin gerichteten antihämolytischen Funktion aufweisen, während der Antitetanolysingehalt weitgehend variiert.

Jedenfalls weist alles darauf hin, dass, wenn auch gelegentlich chemisch charakterisierte Stoffe (Lipoide etc.) eine anticytotoxische Wirkung gegenüber gewissen Hämolysinen etc. entfalten können, die Mehrzahl der im Serum vorhandenen Antisubstanzen verschiedenster Funktion echte Antikörper darstellen und als physiologische Analoga der bei Immunisierungsvorgängen künstlich erzeugten Immunsubstanzen zu betrachten sind. In der Tat sind sowohl Antikomplemente, als auch Antiambozeptoren im normalen Serum von zahlreichen Autoren aufgefunden worden. In einer besonderen Studie haben sich Marshall

[1]) Die von Madsen und Walbum (262) beschriebene tetanolysinhemmende Wirkung des Pepton „Witte" dürfte vielleicht auch, zumal da der wirksame Bestandteil die Löslichkeitsverhältnisse der Lipoide aufweist, durch Cholesterinbeimengungen bedingt sein.

[2]) Siehe Kapitel IV, c.

[3]) Auf die die Bedeutung der Lipoide für die Toxin- und Hämolysin-Wirkung behandelnden Arbeiten von Landsteiner und v. Eisler (214, 215), Lazar (226, 227), Bang und Forssmann (38, 39) ist bereits im II. Kapitel eingegangen worden (vergl. auch Kapitel IV, c).

und Morgenroth (274) mit den Antikomplementen und Antiambozeptoren normaler Sera und pathologischer Exsudate beschäftigt. Sie gelangten zu dem Ergebnis, dass in der Regel die Antikomplementwirkung bei weitem überwiegt, aber auch Antiambozeptoren vorkommen, welche als freie durch Zerfall von Zellen entstandene Rezeptoren aufgefasst werden müssen, also Antikörper der cytophilen Ambozeptorgruppe darstellen [1]). Das vielfache Vorkommen normaler Antikomplemente hat nichts Auffallendes, wenn man, nach dem Vorgange von Ehrlich und Morgenroth, die Antikomplemente als Ambozeptoren auffasst. Man muss demnach annehmen, dass die normalen Ambozeptoren im allgemeinen eine ziemlich hohe Verwandtschaft zum Komplement besitzen, die es ihnen ermöglicht, komplementablenkend zu wirken, wenn eine Zellart, auf welche die betreffenden Ambozeptoren nicht wirken, als empfindliches Substrat in Betracht kommt. Antikomplemente sind also konstitutionell mit Ambozeptoren identisch, d. h. Rezeptoren III. Ordnung. Als solche können sie natürlich auch sessil in den Organen aufgefunden werden, und es ist wohl denkbar, dass darauf die weitverbreitete komplementbindende Funktion der Organzellen beruht Insbesondere hat Römer (163, 387, 389) komplementophile Gruppen (Rezeptoren III. Ordnung) in der Linse, Retina und im Pigmentepithel aufgefunden [2]).

Nach Sachs (403) kann man auch die von Pfeiffer und Friedberger (371, 372) als „antagonistische Substanzen" bezeichneten Hemmungsstoffe des normalen Serums als Antikomplemente vom Ambozeptortypus auffassen. Es handelt sich hierbei um ein sehr interessantes von Pfeiffer und Friedberger (371) bei Versuchen mit bakteriolytischen Seris entdecktes Phänomen. Dasselbe besteht darin, dass normale Sera, die an und für sich keine antilytische Fähigkeit besitzen, eine solche erlangen, wenn sie vorher mit Bakterien digeriert werden, und zwar werden sie spezifisch antilytisch gegenüber der Bakteriolyse derjenigen Bakterien, mit denen sie digeriert worden waren. Pfeiffer und Friedberger glauben nach ihren Untersuchungen, dass es sich bei dieser eigentümlichen hemmenden Wirkung weder um Antiambozeptoren noch um Antikomplemente handele. Sie lassen daher die Frage nach der Natur dieser hemmenden Stoffe offen und bezeichnen sie als „ant-

---

[1]) Marshall und Morgenroth widerlegen auch insbesondere die Ansicht Besredkas, nach der im menschlichen Serum sich nur einheitlicher Antiambozeptor gegen die auf Menschenblut wirkenden Ambozeptoren befinden sollte.

[2]) In der Linse auch Rezeptoren II. Ordnung (Hämagglutinine). Verwiesen sei auch auf die Arbeit von Kraus und Lipschütz (190), welche das Vorhandensein von Antihämolysinen, die gegen Bakterienhämolysine wirken, in normalen Organen (i. e. Rezeptoren I. Ordnung) lehrt.

agonistische Substanzen". Sachs (403) hat die von Pfeiffer und Friedberger erhobenen Befunde in Versuchen mit hämolytischen Seris vollauf bestätigt, ist aber zu der Auffassung gelangt, dass das Phänomen der antagonistischen Serumwirkung, wenigstens bei den hämolytischen Vorgängen durch ein eigentümliches Zusammenwirken normaler und immunisatorisch erzeugter Ambozeptoren bedingt ist. In der Tat tritt, soweit die hämolytischen Sera in Betracht kommen, eine antagonistische Funktion nach der Ausfällung des Normalserums mit einer bestimmten Blutart nur dann in Erscheinung, wenn das betreffende native Serum Ambozeptoren gegen die betreffende Blutart enthielt. Im anderen Falle wirkt das Serum in der Regel bereits nativ antihämolytisch und wird in dieser Wirkung durch das Digerieren mit Blutkörperchen nicht verstärkt. Weitere experimentelle Analyse führte zu der Auffassung, dass die antagonistischen Stoffe im Sinne von Antikomplementen wirken, derart, dass sie ihre antikomplementäre Funktion nur gegenüber Systemen, deren Ambozeptoren immunisatorisch erzeugt sind, nicht gegenüber solchen, bei denen normale Ambozeptoren zur Wirkung gelangen, entfalten. Daher wirken dann Sera, welche geeignete Ambozeptoren für die verwandten Blutkörperchen enthalten, von vornherein nicht antihämolytisch, wohl aber dann, wenn diese spezifischen Ambozeptoren entfernt sind und der übrige grosse Apparat von Ambozeptoren, der eben dann das antikomplementäre Moment darstellt, übrig bleibt. Die Erklärung kann man in der Vielheit der Komplemente suchen, wenn man annimmt, dass die Aktivierung der normalen und künstlich erzeugten Ambozeptoren durch verschiedene Komplemente besorgt wird. Das Phänomen findet aber eine einfache Deutung auch dann, wenn man den normalen Ambozeptoren in Bezug auf die komplementophile Gruppe eine höhere Avidität, als den künstlich erzeugten vindiziert, wofür, wie bereits öfter erwähnt, mannigfache Erfahrungen sprechen. Für die in Versuchen mit hämolytischen Seris gesammelten Erfahrungen scheint diese Deutung sich gut mit den Tatsachen zu vertragen. Für die bakteriziden Wirkungen tragen Pfeiffer und Friedberger (372) indes Bedenken, sie zu akzeptieren. Jedoch ist es wohl auch möglich, die die Bakteriolyse betreffenden Befunde von gleichen Gesichtspunkten aus zu sichten. Bei der Bakteriolyse ist der Ablenkung durch normale Ambozeptoren vielleicht auch noch grösserer Spielraum gegeben, da ja die Anschauung, dass die Avidität der komplementophilen Gruppe durch Verankerung des Ambozeptors an die Zelle erhöht wird, zunächst nur für die hämolytischen Ambozeptoren gilt, während für die bakteriziden Ambozeptoren (cf. Neisser-Wechsbergsche Komplementablenkung) vielfach das Gegenteil behauptet wurde. Auch das Vorkommen autoantikomplementärer Wirkungen würde keine erheblichen

Schwierigkeiten bereiten, da ja von der Auffassung der Antikomplemente als Ambozeptoren aus die Gegenwart von Autoantikomplementen im Serum sogar wahrscheinlich erscheint[1]). Wenn man ausserdem noch den unzweifelhaft zu berücksichtigenden Massenverhältnissen Rechnung trägt, so verlieren allerdings die wesentlichsten von Pfeiffer und Friedberger geäusserten Einwände (iso- und autobakteriolytische Wirkungen einerseits, Antagonismus gegenüber den normalen Schutzstoffen andererseits) ihre Beweiskraft gegen die Zulässigkeit der Antikomplementhypothese.

Wie dem aber auch sei, jedenfalls befinden sich Pfeiffer-Friedberger und Sachs darin in voller Übereinstimmung, dass sie die in Frage stehenden antagonistischen Stoffe für präformierte Bestandteile des normalen Serums halten und der Ansicht sind, dass sie im nativen Serum durch die spezifischen Normalambozeptoren verdeckt werden. Auf andersartige Deutungsversuche, wie sie von Bail (37) und Gay (144) unternommen wurden, sei nur hingewiesen. Ein näheres Eingehen auf dieselben erübrigt sich um so mehr als sie durch Pfeiffer und Friedberger (372)[2]) einerseits, durch Sachs (406) andererseits als unzutreffend charakterisiert worden sind.

b) Antikomplementäre Wirkungen.

Was nun die Beziehungen zwischen Ambozeptoren und Antikomplementen anlangt, so erscheint es eigentlich auf den ersten Blick klar, dass jeder Ambozeptor, wenn er zur Wirkung gelangt, gleichzeitig als Antikomplement wirkt. Denn mag der Ambozeptor bereits in freiem Zustande befähigt sein, Komplement zu binden, mag aber die komplementophile Gruppe auch erst nach der Verankerung des Ambozeptors an die Zelle reaktionsfähig werden, immer ist mit der stattgehabten Komplementbindung oder Komplementwirkung auch ein Komplementverbrauch vergesellschaftet, und da sich dieser Komplementverbrauch meist auf alle Komplementfunktionen des Serums bezieht, so ist es ohne weiteres klar, dass irgend eine mit Ambozeptoren beladene Zellart in bezug auf ein anderes System von Zelle und zugehörigem Ambozeptor ein antikomplementäres Reaktionsgemisch darstellt. Nun verdanken wir weiter Gengou (147) die Entdeckung der interessanten Tatsache, dass auch bei der Immunisierung mit fremdartigen gelösten Eiweissstoffen (Blutserum, Fibrinogen, Eiereiweiss, Milch etc.) nicht nur Präzipitine, die ja seit langer Zeit bekannt sind, sondern auch Ambo-

---

1) Die im gegenteiligen Sinne geäusserte Ansicht von Sachs (403) erscheint in Bezug auf normale Antikomplemente nicht stichhaltig.

2) Siehe auch: Zentralbl. f. Bakteriologie. Bd. 41. 1906.

zeptoren entstehen. Als Kriterium für das Vorhandensein von Ambozeptoren in dem erhaltenen Immunserum wird hierbei von Gengou die Tatsache herangezogen, dass ein solches Immunserum, mit dem entsprechenden gelösten, nicht organisierten Substrat vermischt, die Fähigkeit besitzt, ein aktives Serum seiner Komplementfunktionen zu berauben.

Ein Beispiel hierfür: Man spritzt einer Ziege Kaninchenserum ein. Das Serum dieser Ziege wird nach einer gewissen Zeit gewonnen. Weder dieses Immunserum, noch normales Kaninchenserum wirken gegenüber dem aktivierenden Serum, etwa Meerschweinchenserum, antikomplementär. Mischt man aber beide, so wirkt die Mischung als Antikomplement.

Hier handelt es sich also nicht mehr um die Komplementbindung durch Zellen vermittelst spezifischer Ambozeptoren, sondern der ganze Vorgang spielt sich in Lösung ab, so dass eine antikomplementäre Wirkung stattfindet, die aus dem Zusammenwirken von zwei Komponenten resultiert. So bedeutungsvoll dieser Umstand für die Beurteilung der als die Wirkung von eigentlichen Antikomplementen aufgefassten Funktionen der immunisatorisch erzeugten antihämolytischen Sera auch auf den ersten Blick erscheint, so ist merkwürdigerweise die wichtige Arbeit Gengous lange Zeit in dieser Hinsicht unbeachtet geblieben, und erst kürzlich ist durch die verdienstvollen Arbeiten Moreschis (291, 292) die allgemeine Aufmerksamkeit auf den engen Zusammenhang zwischen antikomplementären Wirkungen und dem Gehalt an Ambozeptoren für gelöste Eiweisssubstanzen im Immunserum gelenkt worden.

Die Frage der immunisatorischen Erzeugung von Antikomplementen erscheint daher heute in einem ganz neuartigen Licht. Man ist ja leider noch weit davon entfernt, die Komplemente isolieren oder gar rein gewinnen zu können. Wenn wir uns mit Komplementen beschäftigen, so arbeiten wir mit dem Blutserum, welches die Komplemente enthält. Bei der Injektion von Blutserum die wir vornehmen, um Antikomplemente zu erzeugen, führen wir daher auch die anderen Serumbestandteile mit ein, und mit ihnen naturgemäss auch die Eiweissstoffe des Blutserums. Es entstehen also als Reaktionsprodukte des Organismus sicherlich die von Gengou beschriebenen Eiweissambozeptoren, und wenn wir nunmehr das erhaltene Antiserum mit dem zur Vorbehandlung benutzten komplettierenden Serum mischen, so wird eine antikomplementäre Wirkung auf zweierlei Weise resultieren können. Einmal können im Antiserum echte Antikomplemente, d. h. Antikörper der haptophoren Komplementgruppe vorhanden sein. In diesem Falle wird die Hämolyse durch einfache Bindung des Komplements durch das Antikomplement aufgehoben. Es ist dies der Vorgang, wie er ursprünglich von Ehrlich und Morgenroth, sowie Bordet in ihren Berichten über die gelungene Erzeugung von Antikomplementen ange-

nommen wurde. Es kann sich aber der Wirkungsmechanismus auch so verhalten, dass im Antiserum Eiweissambozeptoren vorhanden sind, die also nicht Antikörper der Komplemente, sondern der Eiweissstoffe des Serums darstellen. Dann kommt der antihämolytische Effekt auf eine ganz andere Weise zustande. Diese künstlich erzeugten Eiweissambozeptoren teilen mit den übrigen Immunambozeptoren die Eigenschaft, mit dem Komplement nur äusserst lockere, leicht dissoziable Verbindungen einzugehen, werden aber in ihrer Avidität zu den Komplementen erheblich gesteigert, wenn sie zuvor an das empfindliche Substrat, also die Eiweissstoffe, gebunden sind. Dann erst wird das Komplement fest gebunden, das System wirkt antikomplementär. Diese Bedingungen sind aber gegeben, wenn ein normales komplettierendes Serum mit dem spezifischen Antiserum gemischt wird. Denn das normale Serum enthält ja neben dem Komplement auch das Eiweissantigen, welche beide zwar an und für sich ebensowenig, wie Blutzelle und Komplement reagieren, aber durch Vermittelung des im Antiserum enthaltenen Ambozeptors aneinander gekettet werden. Wie schon erwähnt, ist es das Verdienst Moreschis, diese Verhältnisse auf experimenteller Basis klar gelegt zu haben, und seine wichtigste Schlussfolgerung, dass „die antikomplementäre Serumwirkung auf dem Zusammenwirken von zwei Substanzen beruhen kann, einer im Serum des vorbehandelten Tieres vorhandenen und einer zweiten, die sich im Serum derjenigen Tierspezies (oder einer nahe verwandten) findet, deren Serum zur Vorbehandlung gedient hat“, bildet heute die Basis, auf der alle Betrachtungen über antihämolytische Wirkungen der Sera erfolgen müssen.

Werden nun aber bei der Immunisierung mit Blutserum auch echte Antikomplemente sensu strictiori erzeugt? Auf diese Frage kann man vorläufig keine entscheidende Antwort geben. Man muss sicherlich nach den Untersuchungen Moreschis zugestehen, dass die Antikomplementfrage einer dringenden Revision bedürftig ist und es sehr zweifelhaft erscheint, ob die früher auf Antikomplemente bezogenen hemmenden Substanzen der Immunsera wirklich den Ausdruck der Gegenwart von Antikörpern der Komplemente darstellen [1]). Denn die kombinierte antikomplementäre Wirkung ist immer dann gegeben, wenn das Antiserum in dem Reaktionsgemisch entsprechendes Eiweissantigen vorfindet. Diese Bedingungen sind in einfachster Weise dann erfüllt,

---

[1]) Dass diese Frage für die Auffassung der Konstitution der Komplemente belanglos ist, haben wir schon im V. Kapitel erörtert. Die Existenz der haptophoren Komplementgruppe erscheint auch dann, wenn sie auf immunisatorischem Wege nicht demonstriert werden kann, durch den Nachweis der Komplementoide in zahlreichen Reagenzglasversuchen hinreichend erwiesen.

wenn das komplettierende Serum gleichzeitig in bezug auf das Antiserum das Antigen, also das homologe Serum darstellt. Die Spezifität von Komplement einer Tierspezies und Antikomplement, wie sie insbesondere von Bordet (59) angenommen und auch kürzlich noch gegenüber den Ausführungen Moreschi verteidigt wurde, ist also nur eine scheinbare (cf. Moreschi [293]. In Wirklichkeit ist der antikomplementär wirkende Antikörper zwar spezifisch, aber nicht in bezug auf seine komplementophile Gruppe, sondern in bezug auf die haptophore Gruppe, die sich mit dem Eiweissantigen vereinigt. Aber selbst wenn das als Komplement benutzte Serum nicht das homologe Eiweiss enthält, wird die komplexe antikomplementäre Wirkung zustande kommen, unter der Voraussetzung, dass irgend ein der im System vorhandenen Blutbestandteile (also etwa der Ambozeptor oder Blutzellen, die nicht durch gründliches Waschen von den anhaftenden Serumspuren befreit sind) das homologe Eiweiss enthält. Schliesslich können aber auch beide Komponenten gleichzeitig im Antiserum vorhanden sein. Dieser Fall wird dann eintreten, wenn zur Zeit der Gewinnung des Antiserums in der Blutbahn des mit fremdartigem Serum vorbehandelten Tieres noch ein Rest des eingeführten Eiweissantigens kreist. Dieser Rest kann sehr gering sein, da sich zur Erzeugung des antikomplementären Effektes schon in den ersten Versuchen Moreschis die minimalsten Mengen des Eiweissantigens ($\frac{1}{100000}$ ccm Blutserum) als hinreichend erwiesen. So erklären sich nach Moreschi auch die früheren Beobachtungen Ehrlichs und Morgenroths über Autoantikomplemente, die übrigens auch von Lüdke (254) bestätigt wurden. In der Tat hat Moreschi (291) diese Auffassung der autoantikomplementären Wirkung insofern bestätigen können, als er nachwies, dass das Serum von Tieren, die mit fremdartigem Serum vorbehandelt sind, nach erneuter intravenöser Injektion des gleichen Serums autoantikomplementäre Wirkung erlangen und gleichzeitig ihre eigenen Komplementfunktionen eingebüsst haben. Es handelt sich also um einen experimentell in vivo erzeugten Komplementschwund, ein Ergebnis, zu dem übrigens auch Fleischmann und Michaelis (116) gelangt sind.

Dieses Verfahren, die Komplemente eines Tieres in vivo auszuschalten, stellt gewissermassen das Gegenstück zu dem bekannten früheren Versuch Wassermanns dar. Wassermann ist es damals gelungen, die Widerstandsfähigkeit der Tiere durch Injektion von antikomplementär wirkenden Seris herabzusetzen. Er führte diese Erscheinung auf die Bindung der Komplemente durch das injizierte Antikomplement zurück. Vom Standpunkte der erörterten Auffassung aus wäre diese Deutung dahin zu modifizieren, dass das injizierte antikomplementäre Serum die Eiweissambozeptoren enthält, welche in vivo die entsprechenden Antigene vorfinden und dadurch zur antikomplementären Wirkung gelangen. Für weitere Versuche, welche dahin zielen, die Resistenz gegenüber gewissen Infektionen mittelst Komplementbindung zu brechen, dürfte indes

nunmehr das umgekehrte, von Moreschi, Fleischmann und Michaelis charakterisierte Vorgehen geeigneter sein, da hierbei die Antikörper nicht passiv einverleibt, sondern vom Organismus durch aktive Immunisierung sezerniert werden. Sie können aber an und für sich nicht zur Wirkung gelangen, aber jederzeit in wirksame Antikomplemente umgewandelt werden, wenn das zugehörige Eiweissantigen, das dazu nur in ziemlich geringer Menge benötigt ist, eingeführt wird. Man muss immerhin daran denken, dass es vielleicht auf diesem Wege gelingt, manche Infektion, gegen welche die Tiere refraktär erscheinen, zu übertragen oder wenigstens nach dem Vorgange Wassermanns die Widerstandsfähigkeit herabzusetzen. Es sei daran erinnert, dass dieser Weg durch Benutzung der von Ehrlich und Morgenroth angegebenen Autoantikomplementreaktion bereits durch Neisser und Wechsberg (460) in Versuchen mit Staphylokokken erfolgreich beschritten worden ist, wenngleich natürlich die Auffassung der Autoantikomplemente, wie schon erwähnt, damals eine andersartige war.

Wenn wir das Gesagte zusammenfassend betrachten und die Literaturberichte über Antikomplemente durchsehen, so ergibt sich, dass das bisher vorliegende Material keine sicheren Anhaltspunkte für die Erzeugung von echten Antikomplementen gewährt. Die Differenzierung von Antikomplementen sensu strictiori ist um so schwieriger geworden, als sich der Wirkungsmechanismus derselben in nichts von demjenigen der ambozeptorbeladenen Eiweisskörper unterscheidet. Die Verhältnisse würden natürlich ohne weiteres zu übersehen sein, wenn man Komplement und Eiweissantigen voneinander trennen kann; davon ist man aber noch unendlich weit entfernt. Wir müssen uns daher vorläufig mit einem bescheidenen „non liquet“ begnügen. Immerhin erscheint es bei der völligen Analogie zwischen Komplementen und Toxinen wahrscheinlich, dass bei der Immunisierung mit Komplementen Antikomplemente gebildet werden, nur steht eben unter den gegebenen Verhältnissen der strikte Nachweis noch aus.

Als normale Stoffwechselprodukte sind Antikomplemente ja zudem, wie schon erörtert, in sehr zahlreichen Fällen beschrieben worden. Man wird allerdings auch hierbei erwägen dürfen, ob es sich nicht um normale Eiweissambozeptoren handeln könnte, die etwa in dem als Komplement dienenden Serum gleichzeitig auch das empfindliche Eiweissantigen vorfinden. Ebenso wie es normale Ambozeptoren für fremdartige Zellen gibt, könnten ja auch solche für gelöste Eiweissstoffe vorkommen. Es ist dies eine Frage, die einer weiteren Analyse bedarf, die aber doch nicht mehr so rein theoretisch erscheint. So scheinen nach einer Mitteilung von Wassermann und Citron (458) bindende Gruppen für Glykogen, Peptone, Albumosen im normalen Blutserum vorzukommen, die nach ihrer Fähigkeit, im Verein mit diesen Substanzen antikomplementär zu wirken, als Ambozeptoren angesprochen werden müssen. Wenn dem so ist, dann erklären sich offenbar die bereits beschriebenen antihämolytischen Wirkungen von Glykogen, Pepton etc. durch das Zusammenwirken mit normalen Ambozeptoren des Blutserums

für diese Stoffe. Dann ist aber auch die Möglichkeit im Auge zu behalten, dass gewisse hemmende Funktionen des normalen Serums, die auf Antikomplemente bezogen werden, durch die aus dem Zusammenwirken zweier Substanzen resultierende antikomplementäre Wirkung verursacht werden. Weitere Untersuchungen müssen hier klärend einsetzen.

Wir müssen uns nunmehr mit dem Gengou-Moreschischen Phänomen noch etwas eingehender beschäftigen[1]). Um noch einmal kurz zu resumieren, wollen wir an der Hand der nachfolgenden schematischen Skizze die übersichtlichsten Versuchsbedingungen annehmen, den Fall,

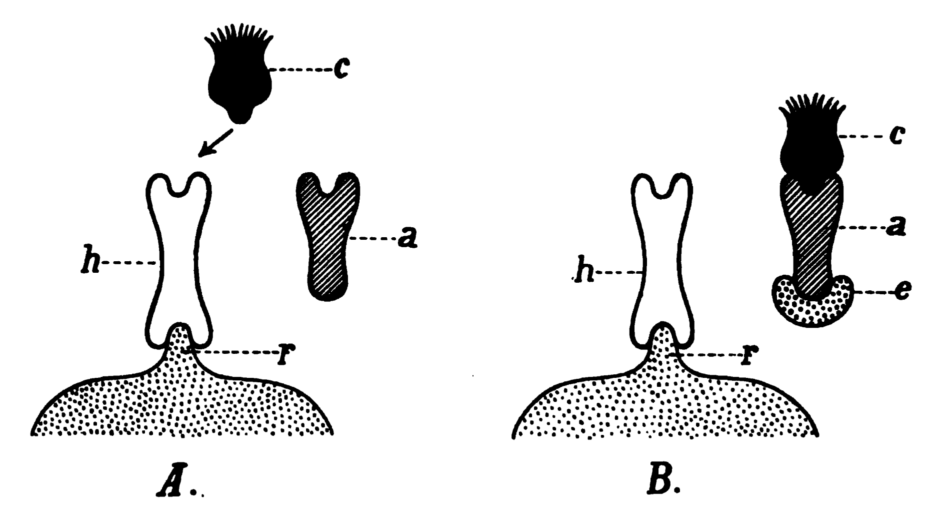


Fig. 1.

Schema der antikomplementären Wirkung durch ambozeptorbeladene Eiweissstoffe.

A. Mangel der antihämolytischen Wirkung bei alleiniger Verwendung des Antiserums: *r* Rezeptor der Blutzelle, *h* hämolytischer Ambozeptor, *c* Komplement, *a* Eiweissambozeptor des Antiserums.

B. Antikomplementäre Wirkung, bedingt durch das Zusammenwirken des Antiserums mit dem Eiweissantigen: *r* Rezeptor der Blutzelle, *h* hämolytischer Ambozeptor, *c* Komplement, *e* Eiweissantigen des normalen Serums, das zur Erzeugung des Antiserums gedient hat; *a* Eiweissambozeptor des Antiserums.

dass das durch Immunisieren mit einem normalen Serum (*e*) erhaltene Antiserum (*a*) keine Eiweissbestandteile von *e* mehr enthält, wie es die Regel ist, und auch in dem hämolytischen System [Rezeptor (*r*) — Ambozeptor (*h*) — Komplement (*c*)] dieselben nicht vorfindet. Dann wird das Antiserum keine antihämolytische Wirkung entfalten, wie es in Fig. 1 A

[1]) Unabhängig von Moreschi gelangten übrigens auch Gay (144) und Klein (181) zu analogen Versuchsergebnissen, ohne allerdings die von Moreschi abgeleiteten Schlussfolgerungen bezüglich der Antikomplementfrage zu ziehen.

dargestellt ist. Wird aber normales Serum (*e*) zugefügt, das die den im Antiserum enthaltenen Eiweissambozeptoren (*a*) entsprechenden Eiweissantigene (*e*) enthält, so wirkt die aus *e* und *a* resultierende Verbindung nunmehr wie ein Antikomplement (Fig. 1 B).

Während die beschriebene Wirkung des durch Vorbehandeln mit einem normalen Serum erzeugten Antiserums eine neuartige darstellt, ist eine andere Fähigkeit des derart gewonnenen Antiserums schon seit einer Reihe von Jahren bekannt. Ein solches Antiserum enthält Präzipitine gegenüber dem entsprechenden antigenen Serum und bewirkt in letzterem einen Niederschlag. Es lag daher natürlich äusserst nahe, das Phänomen der antikomplementären Wirkung mit der Präzipitation in Zusammenhang zu bringen. In diesem Sinne haben sich in der Tat Moreschi (291), Gay (144) und Klein (181) in ihren ersten Arbeiten ausgesprochen. Demgegenüber brachten M. Neisser und Sachs (328) die frühere Gengousche Vorstellung in Erinnerung, nach der es sich um Ambozeptoren für die gelösten Eiweissstoffe des Serums handelt, und fassten die komplementbindende Funktion der mit spezifischen Antikörpern beladenen Eiweissstoffe im Sinne des von Ehrlich und Morgenroth festgestellten Wirkungsmechanismus der cytotoxischen Ambozeptoren auf. In der Tat entspricht ja die Fähigkeit der fraglichen Antikörper, nach ihrer Vereinigung mit dem empfindlichen Eiweisssubstrat Komplemente zu binden, durchaus der Definition des Ambozeptors, und dass der Vorgang der Präzipitatbildung als solcher nicht etwa für das Zustandekommen der Komplementbindung nötig ist, das hatte sich bereits aus den Beobachtungen von Neisser und Sachs (328), sowie Klein (181) ergeben, nach denen einerseits auch ohne sichtbare Präzipitatbildung Komplementablenkung stattfindet, andererseits Stärke des Niederschlags und Ablenkungsvermögen durchaus nicht in direkter Proportion stehen. Dass das mechanische Moment der Präzipitierung auf das Verschwinden des Komplements keinen Einfluss hat, ergab sich besonders eklatant aus Versuchen von Wassermann und Bruck (453). Diese Autoren haben gezeigt, dass eine antikomplementäre Wirkung auch dann stattfindet, wenn Bakterienextrakte mit entsprechenden Immunseris zusammengebracht werden. Während nun solche Bakterienextrakte in frischem Zustande von den Immunseris präzipitiert werden, haben abgelagerte Extrakte die Fähigkeit der Präzipitatbildung eingebüsst. Gleichwohl ist die komplementbindende Kraft in beiden Fällen die nämliche. „Es handelt sich demnach hierbei um die Wirkung von spezifischen Ambozeptoren für die gelösten Körpersubstanzen der Bakterien.“ Darin stimmen überhaupt die Angaben der Autoren überein, dass Komplementablenkung oft stattfindet, ohne dass eine Präzipitatbildung zu beobachten ist. In diesem Sinne haben sich weiter auch Friedberger (130),

Liefmann (243), Muir und Martin (323) geäussert. In Übereinstimmung mit Neisser und Sachs, die auch bei Verwendung so geringer Mengen von Eiweissantigen, bei denen keine Präzipitatbildung mehr wahrzunehmen war, oft noch deutliche Komplementablenkung beobachten konnten, teilte Friedberger (130) ein extremes Beispiel eines solchen Falles mit, der dadurch charakterisiert war, dass bereits bei Verwendung von $\frac{1}{1000}$ ccm Eiweissantigen die Präzipitation ausblieb, während die Ablenkungsreaktion noch mit $\frac{1}{100000000}$ ccm desselben Antigens bei Verwendung des gleichen Antiserums zu erzielen war. Friedberger (130) und Liefmann (243) gelang es, durch Erhitzen des Eiweissantigens oder auch des Antiserums die Präzipitinwirkung auszuschalten; gleichwohl war das Ablenkungsphänomen auch unter diesen Umständen zu demonstrieren. Muir und Martin (323) benutzten die Feststellung Nuttalls, dass gewöhnlich bei nahe verwandten Tierarten keine Präzipitine gebildet werden. Sie injizierten einem Kaninchen Meerschweinchenserum und erhielten ein Antiserum, das überhaupt nicht präzipitierend wirkte, dass aber mit den minimalsten Mengen Meerschweinchenserums die Komplementablenkung ergab. Auch fanden Muir und Martin bei der Immunisierung von Kaninchen mit Menschenserum ablenkende Antikörper bereits zu einer Zeit, zu der Präzipitine noch nicht nachzuweisen waren. Aus allen diesen Befunden ergibt sich übereinstimmend, dass von einem etwaigen mechanischen Niederreissen des Komplements durch das Präzipitat keine Rede sein kann. Man kann sich in der Tat die Komplementbindung durch die antikörperbeladenen Eiweissstoffe nicht anders als durch Ambozeptorwirkung erklären.

Die Frage kann daher nur diejenige sein, ob die im Antiserum gleichzeitig vorhandenen präzipitierenden und ablenkenden Substanzen identisch sind oder nicht. Bei der völligen Analogie, die zwischen Agglutininen und Präzipitinen besteht, deckt sich also die aufgeworfene Frage mit derjenigen nach der Identität und Nichtidentität der cytotoxischen Ambozeptoren und Agglutinine. Wenn man sich in letzterer Hinsicht für eine Verschiedenheit von Ambozeptoren und Agglutininen entschieden hat, so wird man a priori auch zu einer Differenzierung von Eiweissantikörpern in Ambozeptoren und Präzipitine berechtigt sein, so lange nicht deren Identität erwiesen ist. Sicherlich scheint jedenfalls eine völlige Unabhängigkeit von präzipitierender und ablenkender Wirkung der Antisera in zahlreichen Fällen erwiesen zu sein, und die Identität kann daher, wenn sie überhaupt besteht, nur die haptophore Gruppe der Eiweissantikörper betreffen. Eine Differenzierung von präzipitierender und komplementophiler Gruppe wäre unbedingt anzunehmen, und man gelangte dann zu der von Wassermann (449) für die cytotoxischen Ambozeptoren

diskutierten Anschauung, dass der Eiweissambozeptor an einem einheitlichen haptophoren Stumpf eine präzipitierende Gruppe und einen Komplement bindenden Komplex besässe, welch letztere aber vollkommen unabhängig voneinander wären.

Ob präzipitierende und komplementbindende Funktion an verschiedene Moleküle gebunden sind, muss indessen noch eine offene Frage bleiben, wenngleich vieles für eine positive Antwort spricht. Wenn das Antiserum präzipitierend wirkt, so ist es nur natürlich, dass mit dem Niederschlagen des Eiweisses auch dessen ambozeptorbindenden Gruppen, mögen sie besetzt oder unbesetzt sein, in das Präzipitat gehen, und es ist daher gleichgültig, ob man dualistisch oder unitarisch denkt, nur zu erwarten, dass bei der Ausfällung des Eiweisses durch das Antiserum, der Niederschlag und nicht der Abguss komplementablenkend wirkt. Es erscheinen daher die Feststellungen dieser Art von Gay (144), Moreschi (291, 292), Pfeiffer und Moreschi (373), Liefmann (243), Muir und Martin (323) für die aufgerollte Frage bedeutungslos, und ein Zweifel an der Richtigkeit der Ambozeptorauffassung, wie er Liefmann (243) aus solchen Befunden zu entstehen scheint, ist wohl nicht berechtigt.

Hingegen haben die Untersuchungen der Autoren ergeben, dass in vielen Fällen das Optimum der antikomplementären Wirkung mit dem Optimum der Präzipitation zusammenfällt. So berichten Pfeiffer und Moreschi (373) nach Erfahrungen über den durch Komplementbindung verursachten antibakteriolytischen Effekt der Präzipitate im Tierkörper. Moreschi (292) gelangt zu der Schlussfolgerung: „Präzipitin und Präzipitinogen vereinigen sich in variablen Proportionen und bilden so eine Reihe von Präzipitaten, die eine mehr oder weniger hohe antikomplementäre Wirkung haben. Alle Umstände, die zu einer stärkeren Präzipitatbildung führen, bedingen eine stärkere antikomplementäre Wirkung. Der Immunkörper erfährt durch das Präzipitat keine Beeinflussung.“

Auch Fleischmann und Michaelis (116) haben auf die Bedeutung der Mengenverhältnisse für die antikomplementäre Wirkung hingewiesen. Sie haben als erste gezeigt, dass ein Überschuss von Eiweissantigen, ebenso wie er die Präzipitatbildung verhindert, so auch die Komplementablenkung zunichte macht. Systematische Untersuchungen über die quantitativen Beziehungen zwischen den einzelnen Faktoren hat dann Moreschi (292) veröffentlicht[1]).

---

[1]) Schon vor einigen Jahren berichteten Morgenroth und Sachs (305) über die quantitativen Beziehungen zwischen Antikomplement, Ambozeptor und Komplement. Sie gelangten damals zu dem Ergebnis, dass in vielen Fällen der zur Hemmung notwendige Komplementbedarf im wesentlichen nicht von der Komplementmenge, sondern

Moreschi zeigte zunächst, dass für das Zustandekommen der antikomplementären Wirkung nicht nur ein Überschuss von Eiweissantigen schädlich ist, sondern auch ein Überschuss von Antiserum. Auch im letzteren Falle ist die Komplementablenkung aufgehoben, übrigens im Gegensatz zu den bei der Präzipitinreaktion geltenden Gesetzen [1]). Was nun die Beziehungen zwischen Antiserum, Ambozeptor und Komplement anlangt, so konnte Moreschi zwar die Angaben von Morgenroth und Sachs (305), nach denen die Antikomplementmenge nicht sowohl vom Komplement, als vielmehr besonders vom Ambozeptor abhängig ist, bestätigen, fand aber gleichzeitig, dass auch bei vermehrtem Ambozeptorgehalt die bei geringfügiger Ambozeptormenge hemmende Antiserumdosis ausreicht, wenn nur die Menge des Eiweissantigens gesteigert wird. Es ergibt sich übrigens daraus jedenfalls, dass ein Überschuss von hämolytischen Ambozeptoren, in Bestätigung der Angaben von Neisser und Sachs (329), die antikomplementäre Wirkung der antikörperbeladenen Eiweissstoffe hemmt, und es ist also praktisch trotz veränderter Deutung die von Morgenroth und Sachs aufgefundene Regel auch heute noch gültig. Denn es ergibt sich, wenn man maximale antikomplementäre Wirkungen erzielen will, nach wie vor die Forderung, mit minimaler Ambozeptormenge und entsprechender Komplementdosis zu arbeiten, wenn auch letztere höher ist, als sie es bei vermehrtem Ambozeptorgehalt sein würde.

Liefmann (243) hat die Probe auf die Richtigkeit der Ambozeptoranschauung auch in der Weise vorzunehmen versucht, dass er Eiweissantigen, Antiserum und Komplement bei 0° stehen liess, dann vom Niederschlag abzentrifugierte und den Abguss auf Komplement prüfte. Das Komplement war verschwunden. Das steht insofern im Gegensatz zu den bei den cytotoxischen Ambozeptoren gewonnenen Erfahrungen, als bekanntlich hier bei 0° nur der Ambozeptor an die

---

von der vorhandenen Menge des Ambozeptors abhängig ist. In anderen Fällen stellte hingegen der Antikomplementbedarf eine ausschliessliche Funktion der Komplementmenge dar. Es erübrigt sich hier, näher auf die damaligen Feststellungen einzugehen, da sie bei unserer heutigen Kenntnis natürlich eine kompliziertere Deutung erfahren müssen. Die beobachteten Tatsachen sind natürlich ebenso wie alle die Antikomplemente betreffenden aufrecht zu erhalten.

[1]) Man muss dabei auch eine Fehlerquelle berücksichtigen, die sich zuweilen einschieben kann. Es können nämlich im Antiserum gleichzeitig normale hämolytische Ambozeptoren vorhanden sein, die dann natürlich bei grösseren Antiserummengen interferierend mitwirken würden. In dieser Weise haben Neisser und Sachs (329), die zuerst über diesen Befund berichteten, eine Erklärung versucht. Aber auch die von Liefmann (243) herangezogene Möglichkeit, dass es sich um eine Art Komplementablenkung durch überschüssigen Ambozeptor nach dem Neisser-Wechsbergschen Typus handeln könnte, die also in diesem Falle die antihämolytische Wirkung aufheben müsste, ist sehr wohl diskutabel.

Zelle, nicht aber an das Komplement gebunden wird. Man kann allerdings einwenden — und Liefmann selbst ist sich dieses Einwandes bewusst — dass ein Teil der aus Antigen und Antiserum resultierenden Verbindung frei im Abguss vorhanden ist und erst später bei höherer Temperatur das Komplement bindet. Wenn auch Liefmann diesen Einwand nicht für bedeutungsvoll erachtet, da in diesem Falle Eiweiss und Ambozeptor einerseits, Blutzellen und Ambozeptor andererseits gleichzeitig dem Komplement zur Verfügung stehen und unter diesen Verhältnissen, wie Liefmann mit Recht betont, die vollständige Aufhebung der Hämolyse nicht eintritt, so liegen die Versuchsbedingungen im Liefmannschen Versuch doch ein wenig anders. Eiweissantigen und Antikörper sind nämlich bereits vereinigt, während Blutzellen und Ambozeptor erst gesondert zugefügt werden. Da nun die Avidität der komplementophilen Gruppe nach der Verankerung des Ambozeptors an das empfindliche Substrat eine Aviditätserhöhung erfährt, so ist in dem beschriebenen Fall eine erheblich höhere Avidität des gebundenen Eiweissambozeptors zum Komplement, als sie der noch freie hämolytische Ambozeptor besitzt, sehr wohl denkbar. Im übrigen aber muss man Liefmann darin recht geben, dass für das Zustandekommen der Ablenkung die Reihenfolge der Zusätze von wesentlicher Bedeutung ist. Eiweissantigen, Antiserum und Komplement müssen erst eine zeitlang gemischt gewesen sein, bevor der Zusatz von Blut und Ambozeptor erfolgt, um die Bedingungen für die antikomplementäre Wirkung günstig zu schaffen. Darauf hat schon Moreschi (291) in seiner ersten Mitteilung hingewiesen, und Michaelis und Fleischmann (284), sowie Browning und Sachs (68) haben weitere Belege dafür erbracht.

Trotz der erwähnten Bedenken glaubt übrigens auch Liefmann, „dass man sich bislang von der Ambozeptorauffassung nicht allzuweit entfernen darf, wenn man sich überhaupt eine Vorstellung von den hier in Erscheinung tretenden Vorgängen machen will“. Muir und Martin (323) endlich haben die Frage ausführlich kritisch und experimentell behandelt. Ausser den schon erwähnten Befunden, nach denen auch diese Autoren die Unabhängigkeit von Präzipitation und Komplementablenkung feststellen konnten, kommen sie zu dem Schluss, dass eine enge Analogie zwischen Komplementbindung durch die antikörperbeladenen Eiweissstoffe und der Wirkung der cytotoxischen Ambozeptoren besteht. Muir und Martin haben weiter festgestellt, dass zwar eine grosse Reihe von Komplementen durch dieselbe Mischung von Antigen und Antikörper gebunden werden, aber nicht alle. Schliesslich gelangen sie zu der Konsequenz, welche auch unsere Ansicht darstellt, dass das Ablenkungsphänomen einen der Antikomplementwirkung ähnlichen Effekt darstellt und die früheren Ansichten

über Antikomplemente einer Revision bedürfen. Es muss indessen noch eine offene Frage bleiben, ob echte Antikomplemente existieren.

c) Antiambozeptoren.

Während die Differenzierung von Antikomplementen sensu strictiori, d. h. von Antikörpern der Komplemente, wie wir im vorigen Abschnitt gesehen haben, so schwierig geworden ist, kann die Erzeugung von Antiambozeptoren auch heute als sicher erwiesen gelten. Gleichwohl hat sich auch in der Antiambozeptorfrage die Auffassung erheblichen Wandlungen unterziehen müssen. Man hatte früher angenommen, dass die immunisatorisch erzeugten Antiambozeptoren Antikörper der cytophilen Gruppen darstellten, ohne eigentlich einen zwingenden Beweis hierfür zu haben. Sicher erwiesen war nur, dass die behandelten Antikörper wirklich Antiambozeptoren wären. Das konnte den herrschenden Anschauungen gemäss nach dem von Ehrlich und Morgenroth begründeten Differenzierungsverfahren ermittelt werden. Im Falle einer antikomplementären Wirkung musste natürlich die Verankerung des Ambozeptors an die Blutzellen stattfinden, und die durch Zentrifugieren von dem antihämolytischen Moment befreiten ambozeptorbeladenen Elemente mussten sich in frischem Komplement lösen. Verursachte dagegen ein Antiambozeptor die antihämolytische Wirkung, so musste gefordert werden, dass sich die abzentrifugierten Zellen auch in frischem Komplement nicht lösten. Das letztere konnte in der Tat bei den als Antiambozeptoren aufgefassten Antiseris festgestellt werden, und man nahm an, dass der Antiambozeptor sich mit der cytophilen Ambozeptorgruppe vereinigt hätte, der Ambozeptor also nicht an die Zelle gebunden wäre. Noch eine andere Möglichkeit war aber denkbar, auf die Ehrlich schon von Anfang an hingewiesen hatte. Der Antiambozeptor kann auch ein Antikörper der komplementophilen Gruppe sein. Dann wird, wie eine einfache Überlegung zeigt, der geschilderte Versuch in gleicher Weise ausfallen. Der Ambozeptor wird zwar von den roten Blutkörperchen gebunden, zugleich mit ihm aber der Antiambozeptor, der die komplementophile Gruppe besetzt hat und daher, wie ein Komplementoid, dem Komplement den Zugang wehrt. Da sich also auch in diesem Falle die abzentrifugierten Blutkörperchensedimente in Komplement nicht lösen, so ist auf diesem Wege die Entscheidung über die Natur der Ambozeptoren nicht zu erbringen.

Pfeiffer und Friedberger (366, 368, 370) verdanken wir die ersten Versuchsergebnisse, nach denen das Vorhandensein von Antiambozeptoren, welche nicht in die cytophile Gruppe eingreifen, recht wahr-

scheinlich erschien. Pfeiffer und Friedberger haben nämlich festgestellt, dass ein mit Ziegencholeraserum erzeugtes Antiserum auch auf die Typhusambozeptoren der Ziege einwirkt, und schlossen damals: „Wir sind geneigt anzunehmen, dass die verschiedenen Immunkörper ein und derselben Spezies, um in der Ehrlichschen Nomenklatur zu sprechen, eine Gruppe gemeinsam haben, welche sie eben als aus dem spezifischen Tierorganismus herstammend charakterisiert, und dass das Antiserum mit dieser Gruppe irgendwelche Beziehungen haben muss", Berücksichtigt man dabei die von Ehrlich (105) vertretene Vorstellung, dass die Ambozeptoren der gleichen Tierspezies in ihrem komplementophilen Teil einen einheitlichen Bau aufweisen, so erscheint es zunächst am einfachsten, die von Pfeiffer und Friedberger supponierte Gruppe in den komplementophilen Komplex zu verlegen. Zu dieser Auffassung sind Ehrlich und Sachs (107) bei Nachprüfung der von Bordet über Antiambozeptoren erhobenen Befunde gelangt. Bordet (58) hat nämlich gefunden, dass man ebenso wie durch Vorbehandlung mit hämolytischem Immunserum, auch durch Vorbehandlung mit dem gleichartigen Normalserum Antiambozeptoren erzeugen kann, auch wenn das normale Serum gar keine entsprechenden Ambozeptoren enthält, ein Befund, der sich im wesentlichen mit dem von Pfeiffer und Friedberger bei Immunisierung mit bakteriolytischen Ambozeptoren erhaltenen deckt. Ferner stellte Bordet (58) fest, dass der Antiambozeptor auch dann noch wirkte, wenn der Ambozeptor bereits an die Blutzellen gebunden war. Der dritte Punkt der von Bordet erhobenen wichtigsten Befunde betrifft endlich die Tatsache, dass die Antiambozeptorwirkung durch das homologe Normalserum aufgehoben wird. Der ganze Erscheinungskomplex ist von Ehrlich und Sachs (107) vollinhaltlich bestätigt worden. Während aber Bordet nur die Tatsachen registriert und aus dem Umstand, dass die beschriebenen Antiambozeptoren natürlich nicht gegen die cytophile Gruppe gerichtet sein können, auf die Unrichtigkeit der Ambozeptorkonzeption schliesst, haben Ehrlich und Sachs betont, dass sich aus den Feststellungen Bordets mit Notwendigkeit ergibt, dass „dem Ambozeptor noch andere Affinitäten als diejenigen zur Zelle zugeschrieben werden müssen". Man gelangt also auf Grund der Bordetschen Befunde gerade zu der den Begriff Ambozeptor definierenden Auffassung, kann dagegen mit der Sensibilisierungstheorie zu keiner befriedigenden Erklärung gelangen.

Bordet hat in der Tat den Nachweis von Antiambozeptoren der komplementophilen Gruppe erbracht. Bei dem einheitlichen Bau der komplementophilen Gruppen bei ein und derselben Tierart ist es klar, dass gegen die komplementophilen Gruppen gerichtete Antiambozeptoren, die durch Vorbehandlung mit irgend einem Ambozeptor gewonnen sind,

gegen sämtliche Ambozeptoren der gleichen Tierart wirken müssen, seien sie normalerweise im Blute vorhanden, oder erst durch Immunisierung erzeugt, wie dies bereits den Versuchsergebnissen Pfeiffers und Friedbergers (370) entspricht. Und dass solche Antiambozeptoren auch auf die bereits verankerten Ambozeptoren wirken können, erscheint ja von vornherein selbstverständlich. Endlich findet auch der Bordetsche Befund, dass normales Serum die Antiambozeptorwirkung aufhebt, die einfachste Erklärung. Denn das normale Serum enthält ja auch Ambozeptoren, mithin die gleichen komplementophilen Gruppen, wie das spezifische von der gleichen Tierart gewonnene Immunserum. Die normalen Ambo-

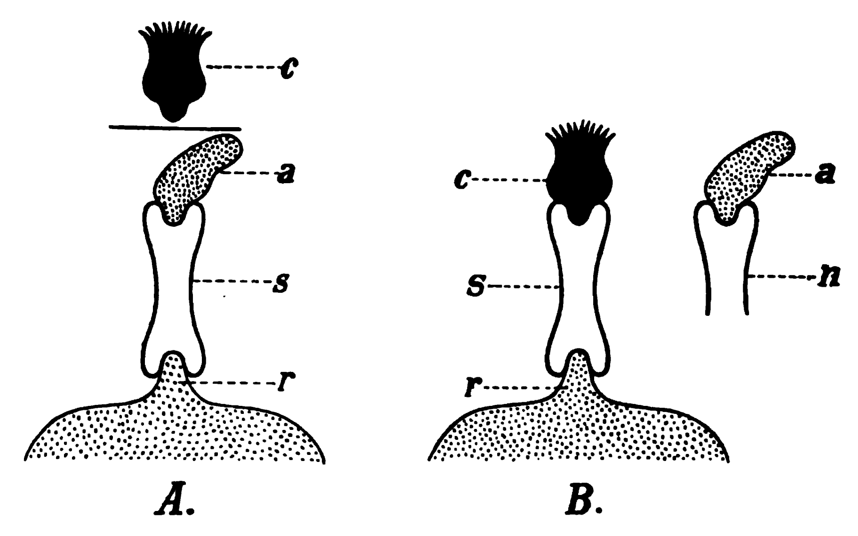


Fig. 2.

Schema der Antiambozeptorwirkung nach Ehrlich und Sachs.

A. Antiambozeptorwirkung: *r* Rezeptor der Blutzelle, *s* spezifischer Ambozeptor, *c* Komplement, *a* Antiambozeptor.

B. Aufhebung der Antiambozeptorwirkung durch normale Ambozeptoren: *r* Rezeptor der Blutzelle, *s* spezifischer Ambozeptor, *c* Komplement, *n* komplementophiler Teil eines normalen Ambozeptors, *a* Antiambozeptor.

zeptoren bewirken also eine Ablenkung des Antiambozeptors[1]). Man gelangt also nach Ehrlich und Sachs zu der Auffassung der Antiambozeptoren als Antikörper der komplementophilen Gruppe im Sinne des in Figur 2 skizzierten Schemas.

[1]) Das nachträgliche Abreissen des bereits gebundenen Antiambozeptors durch normale Ambozeptoren, wie es Bordet beschreibt, haben Ehrlich und Sachs nicht bestätigen können. Muir und Browning (320) verfügen über Erfahrungen, die denjenigen Bordets entsprechen, halten jedoch die Bindung des Antiambozeptors für eine ziemlich lockere und reversible, eine Ansicht, welche der von Ehrlich und Sachs (107), sowie Browning und Sachs (68) geäusserten in gewisser Hinsicht entspricht.

Zu den analogen Versuchsresultaten kamen übrigens auch Muir und Browning (320) für die Antikörper der hämolytischen Ambozeptoren, sowie Shibayama und Toyoda (418), welche mit den gegen die bakteriolytischen Ambozeptoren gerichteten Antiambozeptoren arbeiteten. Man ist nach alledem daran festzuhalten berechtigt, dass der Antiambozeptor in der Regel in den komplementophilen Komplex eingreift, wobei bei der Vielheit der komplementophilen Gruppen zu berücksichtigen ist, dass auch Möglichkeiten einer indirekten Antiambozeptorwirkung gegeben sind. Es soll damit ausgedrückt sein, dass der Antiambozeptor auch unter Umständen nicht alle komplementophile Gruppen besetzen muss, sondern nur gewisse oder eine einzige komplementophile Gruppe derart, dass durch die Besetzung dieser Gruppe ein Einfluss auf die Reaktionsfähigkeit der anderen Gruppen mit den Komplementen ausgeübt wird. Auch kann es vorkommen, dass der Antikörper einer Gruppe die Bindung des Antikörpers einer anderen Gruppe stört, Verhältnisse, auf die Ehrlich und Sachs (107) hingewiesen haben, deren eingehende Erörterung hier zu weit führen würde. Dass Schlussfolgerungen, die früher unter der Annahme eines Antiambozeptors der cytophilen Gruppe gezogen wurden, entsprechend modifiziert werden müssen, ist bereits an anderer Stelle erwähnt worden.

Wenn wir nun die Antiambozeptorfrage in Rücksicht auf die beschriebenen antikomplementären Wirkungen der antikörperbeladenen Eiweissstoffe betrachten, so können berechtigte Bedenken entstehen, ob es denn überhaupt Antiambozeptoren gibt. Die wichtigste neue Feststellung ist ja die, dass man durch Immunisieren mit einem normalen Serum ein Antiserum erhält, das gegen sämtliche Ambozeptoren derjenigen Tierart, mit deren Serum das Antiserum erzeugt wurde, wirkt. Das Antiserum, in dem wir das Vorhandensein von Antiambozeptoren annehmen, enthält also sicherlich auch Präzipitine und Ambozeptoren für die Eiweissstoffe derjenigen Tierart, deren Ambozeptoren es neutralisiert. Man muss sich also wohl fragen, ob nicht etwa ein entstehendes Präzipitat oder die aus Eiweissantigen und Antikörper entstehende Verbindung die Wirkung von Antiambozeptoren vortäuscht. Was nun die etwaige Ausfällung der Ambozeptoren durch entstehende Präzipitate anlangt, so hatten schon Pfeiffer und Friedberger (369, 370), sowie später Wassermann und Bruck (452) bewiesen, dass es sich um einen solchen Vorgang nicht handeln kann. Dagegen war noch immer der Einwand möglich, dass die Antiambozeptorwirkung durch die komplementbindende Funktion der Präzipitate vorgetäuscht werden kann, wie er in der Tat von Pfeiffer und Moreschi (373) erhoben worden ist. Diese Bedenken erscheinen vollauf berechtigt, und manche Befunde von Antiambozeptoren werden auch in dieser Richtung zu revidieren sein.

Anders liegen freilich die Verhältnisse, wenn man den Antiambozeptorennachweis in der Weise führt, dass man das Komplement erst den abzentrifugierten Blutkörperchensedimenten zufügt. Aber auch dabei ist das Ausbleiben der Hämolyse noch zweideutig. Denn es kann sich einerseits um eine reine Antiambozeptorwirkung handeln, andererseits kann sich aber auch neben den ambozeptorbeladenen Blutzellen Eiweisspräzipitat befinden, welches das Komplement ablenkt. Von diesen Gesichtspunkten aus haben Browning und Sachs (68) die Antiambozeptorfrage einer erneuten experimentellen Kritik unterworfen, mit dem Ergebnis, dass es echte Antiambozeptoren gibt. Schon die näheren Umstände erschweren oder vereiteln überhaupt die Komplementbindung[1]). Wir haben schon erwähnt, dass zur Demonstration der Komplementablenkung Präzipitat und Komplement vor Zusatz der ambozeptorbeladenen Blutzellen eine Zeitlang gemischt gewesen sein müssen. Beim kunstgerecht angestellten Antiambozeptorversuch werden aber ambozeptorbeladene Blutkörperchen und etwaiges Präzipitat dem Komplement gleichzeitig zur Verfügung gestellt. Gleichwohl neigen Browning und Sachs zu der Auffassung, dass den Präzipitaten insofern eine begünstigende Wirkung bei der Antiambozeptorwirkung zukommt, als sie das durch den Antiambozeptor ausgesperrte Komplement gleichzeitig fesseln, so dass ein etwaiges allmähliches Verdrängen des Antiambozeptors durch das Komplement vermieden wird. Browning und Sachs gelangen zu dem Schluss, „dass die Existenz von Antikörpern der hämolytischen Ambozeptoren im Antiserum nicht zu bezweifeln ist. Es gelingt auch bei gleichzeitiger Gegenwart von Eiweissantikörpern, sie in ihrer Wirkung zu differenzieren und als hemmende Stoffe sui generis zu erkennen."

Auch Friedberger und Moreschi (135) haben die von Browning und Sachs erhobenen Befunde bestätigt und sind zu dem Ergebnis gekommen, dass dem Antiserum neben der Präzipitationswirkung noch eine zweite hemmende Funktion zugesprochen werden muss. Nur hegen sie gewisse Bedenken, für letztere einen Antiambozeptor der komplementophilen Gruppe verantwortlich zu machen. Es würde zu weit führen, hier die detaillierten Fragen des immerhin noch nicht völlig geklärten Gebietes zu erörtern. Indes scheint doch die von Friedberger und Moreschi vertretene aprioristische Annahme, dass man nach der Seitenkettentheorie eher die Bildung von Anti-

---

1) Die Mitwirkung von Präzipitaten erscheint in den Fällen überhaupt ausgeschlossen, in denen das Antiserum auch auf die ambozeptorbeladenen und von der Zwischenflüssigkeit durch Zentrifugieren befreiten Zellsedimente antilytisch wirkt, wie solche Ergebnisse von Pfeiffer und Friedberger (370), Bordet (58), Ehrlich und Sachs (107), Muir und Browning (320) erhalten wurden.

ambozeptoren der cytophilen Gruppe erwarten sollte, wenn ein Ambozeptor derjenigen Tierart einverleibt wird, auf deren Zellen er wirkt, durchaus nicht stichhaltig zu sein. Wenn auch zuzugeben ist, dass die cytophilen Gruppen in diesem Falle geeignete Gegengruppen im Organismus vorfinden, so ist es doch, wie bereits Ehrlich und Sachs (107) bemerkt haben, sehr wohl denkbar, „dass trotz der Anwesenheit der cytophilen Gruppen[1]) diese gar nicht immunitätsauslösend wirken können, indem die komplementophilen Gruppen stets leichter die entsprechenden Gegengruppen im Organismus vorfinden und dadurch allein zur Bindung an die Gewebsrezeptoren gelangen". Auch ist noch die Möglichkeit heranzuziehen, dass gerade dann, wenn die Gegengruppen der cytophilen Gruppen im Organismus vorhanden sind und sich noch dazu auch an den Blutzellen oder frei in den Säften vorfinden, zwar die cytophile Ambozeptorgruppe zuerst gebunden wird, der nun entstandene Komplex aber durch die freien komplementophilen Gruppen immunitätsauslösend wirkt. Der strikte Nachweis von Antiambozeptoren der cytophilen Gruppen bleibt ein weiteres Postulat, und Ehrlich und Sachs haben einige Hinweise gegeben, wie man vielleicht auch zur Demonstration solcher Antiambozeptoren gelangen könnte. „Man müsste versuchen, den komplementophilen Komplex vor der Injektion durch geeignete Mittel zu zerstören (cytophile Ambozeptoide) oder in vorher durch entsprechende Antikörper zu neutralisieren." Dass jedenfalls Antiambozeptoren bei der Einverleibung von Ambozeptoren gebildet werden, darüber kann kein Zweifel bestehen.

Da man die Antiambozeptoren als gegen den komplementophilen Komplex gerichtete Antikörper kennen gelernt hat, so fallen nunmehr Bedenken, die früher Ehrlich und Morgenroth gegenüber dem Entstehen von Antiambozeptoren der bakteriolytischen Immunsubstanzen geäussert hatten, weg. Ehrlich und Morgenroth hatten nämlich hervorgehoben, dass es wahrscheinlich erscheint, „dass die Ambozeptoren der bakteriziden Sera, welche ihre natürlichen Gegengruppen in Bakterienzellen haben, dieselben nicht in den Zellen der höheren Tiere finden". Das bezog sich auf die Annahme von Antiambozeptoren der cytophilen Gruppen. Da sich nunmehr herausgestellt hat, dass der Antiambozeptor nicht auf die cytophile Gruppe, sondern auf andere (komplementophile) Gruppen des Ambozeptors einwirkt, welche lediglich für die Tierart, von welcher der Ambozeptor gewonnen ist, determinierend sind, so bedeutet der Nachweis von Antiambozeptoren der bakteriolytischen Ambozeptoren, wie er zuerst Pfeiffer und Friedberger (366) gelungen ist, nicht mehr einen Gegensatz zu dem von Ehrlich und Morgenroth aufgestellten Prinzip.

[1]) Und der entsprechenden Gegengruppen im Organismus.

Endlich wäre noch auf einen etwaigen Zusammenhang zwischen der Bildung von Antiambozeptoren und dem Verbleib der passiv einverleibten Ambozeptoren im Organismus hinzuweisen (Pfeiffer und Friedberger [369], Wassermann und Bruck [452]). Untersuchungen in dieser Richtung liegen von Schütze (412), Pfeiffer und Friedberger (369), Shibayama (417) vor, und es hat sich übereinstimmend ergeben, dass die artfremden heterologen Ambozeptoren rascher aus dem Organismus verschwinden, als die homologen.

VII. Die Hämolysin- und Cytotoxinforschung im Dienste praktischer Fragen.

Es liegt nicht im Rahmen dieser Abhandlung, die Beziehungen der Immunitätslehre zur klinischen Medizin eingehend zu behandeln. Hinweise, die sich ohne weiteres auf zahlreiche Fragen der Physiologie und Pathologie ergeben, sind im Verlauf der Darstellung bereits an geeigneten Stellen angeführt worden. Insbesondere muss darauf verzichtet werden, das Gebiet der Cytotoxine ausführlich zu besprechen. Die Literatur über diesen Gegenstand ist dermassen angewachsen, dass eine kritische Sichtung weit über den Gegenstand dieser Abhandlung hinausgehen würde. Das Gesetz der Cytotoxinbildung ist bekanntlich ein allgemeines, indem der tierische Organismus allgemein auf die Einführung fremdartiger Zellelemente mit der Produktion von Ambozeptoren antwortet. Aber eine absolute Spezifität dieser Antikörper im morphologisch-anatomischen Sinne existiert nicht, und durch diesen Umstand wird die Bearbeitung der sich ergebenden, die Pathogenese und Therapie betreffenden verlockenden Probleme erheblich erschwert. Bezüglich detaillierter Besprechung und Literaturangaben sei auf die Arbeiten von Sachs (22), Téohari und Babes (433), Lüdke (253), Sata (407) verwiesen. Hervorgehoben muss insbesondere die mit grosser Konsequenz und mit vielem Erfolg von Römer (163, 387—390) durchgeführte Anwendung der Cytotoxinforschung in der Ophthalmologie werden (cf. die zusammenfassende Darstellung von Reis [379]). Erwähnt sei auch die von Helber und Linser (162), Curschmann und Gaupp (84) angeregte Frage der Bildung von Leukotoxinen infolge von Röntgenbestrahlung, durch welche diese Autoren die Erfolge der Röntgenbestrahlung bei Leukämie erklären wollen. Klieneberger und Zoeppritz (182) sind allerdings auf Grund berechtigter Kritik und experimenteller Nachprüfung zu einem ablehnenden Standpunkt gelangt.

Etwas näher muss indessen noch auf den Nachweis vom Ambo-

zeptoren überhaupt eingegangen werden. Soweit die Prüfung der bakteriziden Heilsera in Betracht kommt, sei auf die eingehende Darstellung von Otto (17) verwiesen. Besonders das Prinzip der ursprünglich von Bordet und Gengou angegebenen indirekten Methode des Ambozeptornachweises hat in letzterer Zeit eine grössere Verbreitung gefunden. Es handelt sich um den Nachweis des Ambozeptors durch seine antikomplementäre Wirkung nach der Verankerung an das empfindliche Substrat. Wassermann und Bruck (453) haben dieses Verfahren auf Grund der von Gengou (147), Moreschi (291), Neisser und Sachs (328) vorliegenden Arbeiten erweitert, indem sie die praktische Verwendung des Phänomens der antikomplementären Wirkung durch antikörperbeladene Eiweissstoffe auf das Gebiet der Infektionskrankheiten übertrugen. Sie haben den Nachweis der Ambozeptoren nach der Bordet-Gengouschen Methode, aber unter Benützung von gelösten Bakterienextrakten geführt und ebenso wie Kolle und Wassermann (184) das Verfahren zur quantitativen Wertbestimmung des Meningokokkenserums herangezogen. In gleicher Weise berichten Wassermann und Bruck (454) über den Nachweis von Antikörpern im Blutserum von mit Tuberkelbazillenpräparaten behandelten Tuberkulösen, Wassermann, Neisser und Bruck (455) über Antikörper gegen spezifisch syphilitische Substanzen. Auch Detre (86) hat spezifische Syphilisantisubstanzen, die er mit Hilfe der Komplementablenkung bei Syphilitikern nachgewiesen hat, beschrieben. Zum Nachweis von Antikörpern der Gonokokken haben Müller und Oppenheim (315), sowie Bruck (72) die Komplementablenkung herangezogen[1]). Ist somit die Bordet-Gengousche Methode sicherlich zum Ambozeptornachweis sehr geeignet und weiter heranzuziehen und zu erproben, so stehen noch deren Verwendung zu einer quantitativen Auswertung gewisse von M. Neisser (1b), sowie Nidrigailoff (333) geäusserte Bedenken gegenüber. Dass das Ablenkungsverfahren für cytotoxische Serumwirkungen, bei denen der Nachweis der Cytotoxinwirkung nicht durch direkte Beobachtung, wie bei der Hämolyse oder der Zerstörung einer Eigenbewegung aufweisenden Zellart (Flimmerepithelien etc.) geführt werden kann, an erster Stelle steht, ergibt sich aus den ausgeführten Darlegungen. Berichte über einen derartigen Nachweis von Ambozeptoren liegen von Rehns (378), Michaelis und Fleischmann (284) vor.

Zu einer weiteren umfassenden Anwendung ist das Phänomen der Komplementablenkung durch die Untersuchungen von M. Neisser und Sachs (328, 329) herangezogen worden. Man kann nämlich das Problem

[1]) Ambozeptoren in einem immunisatorisch erzeugten Gonokokkenserum und ihren Wirkungswert hatte übrigens schon M. Neisser (1b) bestimmt.

auch umkehren und die Fragestellung nicht auf die Antikörper, sondern auf die empfindlichen Eiweisssubstrate richten. Diese Konsequenz haben Neisser und Sachs gezogen. Die Vorbedingungen waren durch die Arbeit Moreschis (291), aus der die Spezifität des Eiweissantigens und seine Wirksamkeit in minimalen Mengen hervorging, gegeben.

Neisser und Sachs haben daher das Gengou-Moreschische Ablenkungsphänomen zunächst zur Differenzierung der Blutarten herangezogen. Sie erkannten, dass die Komplementablenkung durch ambozeptorbeladene Eiweissstoffe ein äusserst feines Reagens auf Eiweissstoffe darstellt, das sogar in vielen Fällen die so erfolgreich von Uhlenhuth, Wassermann und Schütze für den forensischen Nachweis der Herkunft des Blutes herangezogene Präzipitinreaktion übertrifft. Die Nutzanwendung der Komplementablenkung durch Neisser und Sachs entspricht also dem grundlegenden Schritt Wassermanns, der die Präzipitinreaktion für die Differenzierung der Eiweissstoffe verwertete.

Die von Neisser und Sachs angegebene forensische Blutdifferenzierung durch antihämolytische Wirkung besteht nun darin, dass die Diagnose des Bluteiweisses nicht direkt durch die Präzipitation bei Zusatz des homologen Antiserums gestellt wird, sondern durch die Fähigkeit des Gemisches von Eiweiss und homologem Antiserum, Komplemente zu binden. Setzt man also einer Lösung von Bluteiweiss, dessen Herkunft fraglich ist, ein Antiserum zu, so ist folgendes zu berücksichtigen. Das Antiserum wirkt an und für sich nicht antikomplementär, da es nur die Eiweissambozeptoren enthält, die an und für sich das Komplement nicht verankern. Wird es aber dem fraglichen Bluteiweiss zugesetzt, so sind zwei Möglichkeiten gegeben. Entweder das Bluteiweiss stellt nicht das spezifische Antigen für die Ambozeptoren des Antiserums dar; dann wird keine Reaktion zwischen beiden stattfinden. Die Ambozeptoren bleiben also frei bestehen und können als solche das Komplement nicht fixieren. Ist aber das Bluteiweiss das dem Antiserum entsprechende homologe Antigen, so verbinden sich Antigen und Ambozeptor miteinander und das Reaktionsprodukt ist befähigt, Komplement zu binden. Wenn also die Geschichte des Antiserums bekannt ist, wenn wir z. B. ein Antiserum in Händen haben, das durch Injektion von Menschenserum gewonnen ist, so gelingt es mit diesem, Menschenblut von anderen Blutarten zu differenzieren. Als Indikator für das Verschwinden oder Vorhandensein von Komplement dient natürlich ein System von roten Blutkörperchen und hämolytischem Ambozeptor. Tritt Hämolyse ein, so ist das Komplement

frei geblieben, bleibt sie aus, so ist das Komplement gebunden worden[1]).

Die Reaktion ist also zugleich eine sinnfällige Farbenreaktion. Ihre Beziehungen zur Präzipitinreaktion sind bereits im vorigen Kapitel (VI, b) eingehend erörtert worden. Wir sind dort zu dem Schlusse gelangt, dass es sich um zwei voneinander unabhängige Reaktionen handeln muss, selbst dann, wenn beide Arten von Antikörpern (Präzipitine und Ambozeptoren) insofern identisch sind, als sie eine gemeinsame haptophore Gruppe besitzen. Dass beide Phänomene (Präzipitation und Komplementablenkung) so oft vergesellschaftet sind, kann in keinem Falle wundernehmen, da ja der Weg, welcher zur Erzeugung von Ambozeptoren und Präzipitinen führt, der nämliche ist. Sicher ist nur soviel, dass die ablenkende Funktion vieler Antisera erheblich stärker ist, als die präzipitierende, wie sich dies aus den Untersuchungen von Neisser und Sachs (328, 329), Moreschi (292), Friedberger (130), Muir und Martin (323) übereinstimmend ergibt. Die Differenzierung mittelst Komplementablenkung ist das empfindlichste Verfahren zum Nachweise der Eiweissstoffe. Mit der Präzipinreaktion teilt sie die Spezifität, bei der nur die bekannten Verwandtschaftsreaktionen (Mensch — Affe etc.) — in forensischer Hinsicht wenig störend — interferieren. Neisser und Sachs haben daher die Ablenkungsmethode zur forensischen Blutdifferenzierung mit Erfolg benutzt und mit gutem Recht „zur Kontrolle und zur Ergänzung der Präzipitierungsmethode“ empfohlen.

Die Technik des Verfahrens ist allerdings eine kompliziertere als bei der Präzipitinreaktion, ein Umstand, der für die praktische Verwendung umsoweniger ins Gewicht fallen dürfte, als das berechtigte Bestreben dahin geht, die forensische Blutdiagnostik in diejenigen Laboratorien, welche ständig serologische Untersuchungen betreiben, zu verlegen. Neisser und Sachs (329) haben auch eine Vereinfachung angegeben, die dadurch erzielt werden kann, dass man als hämolytisches Serum normales Serum, das also gleichzeitig hämolytischen Ambozeptor und Komplement enthält, benutzt. Es wurde dafür das im normalen

---

1) Schematisch kann zugleich die in Figur 1 (S. 626) gegebene Darstellung der antikomplementären Wirkung als Orientierung dienen. Nehmen wir an, dass es sich um den Nachweis von Menschenblut handelt dann bedeutet in Figur 1: *c* eine Lösung des fraglichen Blutflecks (Menschenblut); *a* ein durch Vorbehandeln mit Menschenserum gewonnenes Antiserum; *r*, *h*, *c* stellt ein beliebiges hämolytisches System (Rezeptor, Ambozeptor, Komplement) dar. Im Falle der Figur 1 A, in dem wohl das auf Menscheneiweiss wirkende Antiserum, aber kein Menschenblut vorhanden ist, bleibt das Komplement frei, es tritt Hämolyse ein. Im zweiten Falle (Figur 1 B) ist Menschenblut vorhanden, es findet Komplementablenkung statt; die Hämolyse bleibt aus.

Kaninchenserum enthaltene Hämolysin für Hammelblut empfohlen. Nach Berichten von anderer Seite (Friedberger [130], Uhlenhuth [441]) ist aber diese hämolytische Wirkung des Kaninchenserums wenig konstant, so dass aus diesem Umstand einige Schwierigkeiten erwachsen[1]). Auch kann die Verwendung normaler Hämolysine insofern zu Missständen führen, als eine getrennte Dosierung von Ambozeptor und Komplement nicht möglich ist. Wie die Untersuchungen von Friedberger (130) gezeigt haben, kann aber gelegentlich sogar eine Erhöhung der Komplementmenge zweckmässig sein, um die Empfindlichkeit der Reaktion herabzusetzen. Friedberger hat nämlich gezeigt, dass manche Antisera so stark wirkend sind, dass sie noch $\frac{1}{1000000000}$ ccm Menschenserum nachzuweisen erlauben, eine Tatsache, die übrigens auch theoretisch von grösster Bedeutung erscheint. Bei Verwertung solcher hochwirksamer Sera gelang es aber Friedberger auch, gleichzeitig mit Menschenschweiss bis zu einer Verdünnung von $\frac{1}{10000}$ die Komplementablenkung zu erhalten. Dieser Möglichkeit des Irrtums kann man aber, wie Friedberger hervorhebt leicht begegnen, wenn man die Antiserumdosis verringert oder die Komplementmenge erhöht.

Endlich muss noch eines Umstandes gedacht werden, der die immunisatorisch erzeugten Ambozeptoren geeigneter als die normalen Ambozeptoren erscheinen lässt. Uhlenhuth (441) hat nämlich gezeigt, dass gewisse Stoffe, welche in nicht spezifischer Weise ohne Zusatz von Antiserum antikomplementär wirken, diese Wirkung bei Verwendung von immunisatorisch erzeugten Ambozeptoren weit weniger oder gar nicht entfalten. Auf die störende Wirkung nicht spezifischer hemmender Stoffe hatten übrigens bereits Neisser und Sachs (328) die Aufmerksamkeit gelenkt. Sie hatten gleichzeitig ein Kontrollverfahren angegeben, welches diesem Hindernis objektiver Deutung begegnet. Die nichtspezifischen Hemmungsstoffe behalten nämlich auch ihre antikomplementäre Wirkung, wenn die Lösungen, in denen sie sich befinden, gekocht werden, während die spezifisch hemmende antigene Wirkung des Eiweisses durch Kochen aufgehoben wird. Ausserdem ist aber noch ein zweiter Kontrollversuch möglich, der darin besteht, dass die zu differenzierende Lösung mit und

---

1) Ich kann nach eigenen Erfahrungen berichten, dass die hämolytische Wirkung des Schweineserums gegenüber Hammelblut für die Ablenkungsreaktion recht geeignet zu sein scheint. Leider erwiesen sich gerade diejenigen hämolytischen Sera, deren Hämolysingehalt fast immer konstant ist, für die Methode ungeeignet, indem keine oder nur eine sehr geringgradige Komplementablenkung stattfand. Es sind dies die im Rinder- und Hundeserum enthaltenen Hämolysine für Kaninchen- und Meerschweinchenblut. Vielleicht ist das Ausbleiben der Komplementablenkung bei Verwendung dieser Hämolysine darauf zurückzuführen, dass Ambozeptor und Komplement in diesen Seris bereits in zu festen Beziehungen zueinander stehen, was übrigens mit der Schwierigkeit, gerade diese Hämolysine durch das Kälteverfahren zu trennen, in Einklang steht.

ohne Zusatz von Antiserum auf ihren antikomplementären Effekt geprüft wird. Ist letzterer nur oder in verstärktem Grade im ersteren Falle vorhanden, so handelt es sich eben um die spezifische Komplementablenkung. Die Heranziehung dieser gegebenen Kontrollen ist von Uhlenhuth nicht genügend berücksichtigt worden, so dass sein Urteil, dass man auf Grund positiven Ausfalles der Ablenkungsreaktion und negativen Ausfalles der Präzipitinreaktion kein Urteil über die Provenienz des Blutes abgeben könne, nicht gerechtfertigt erscheint. Wie Neisser und Sachs (330) bemerken, können unter Heranziehung der beschriebenen Kontrollproben auch in diesem Falle die Verhältnisse klargelegt werden, und ein Hindernis würde nur dann entstehen, wenn das zur Verfügung stehende Material so geringfügig ist, dass es für Kontrollversuche nicht ausreicht. Im übrigen geht aus der Arbeit Uhlenhuths hervor, dass er die grössere Empfindlichkeit der Ablenkungsreaktion anerkennt und „die Komplementablenkung mit grossem Vorteil für mehr theoretisch-wissenschaftliche Laboratoriumsversuche verwenden konnte."

Die Komplementablenkung ist natürlich — das haben Neisser und Sachs in ihrer ersten Arbeit betont — ebensowenig wie die Präzipitinreaktion eine Methode zum Nachweise von Blut als solchem, sondern kann nur die Herkunft von Blut und Eiweissstoffen überhaupt bestimmen[1]). „Sie ist eine Methode zur Differenzierung der Eiweissarten spezifisch verschiedenartiger Provenienz". Wassermann und Bruck (453) haben die Anwendbarkeit der Methode erheblich erweitert, und es sind durch die Anregung Wassermanns eine Reihe von höchst interessanten Untersuchungen entstanden, welche die Differenzierung des Bakterieneiweisses, d. h. also den Nachweis von gelösten Bakteriensubstanzen betreffen. Das Programm dieser Forschungen ist von Wassermann und Bruck in dem Sinne entworfen, „bei der Verwendung eines hochwertigen, von Tieren gewonnenen Immunserums kleinste Mengen in Körpersäften des Kranken vorhandene gelöste Bakteriensubstanzen, beispielsweise bei Meningitis, in Gelenkpunktionsflüssigkeiten und chronischen Ausflüssen aus den Genitalien bei Gonorrhöe, bei anderen Krankheiten im Serum usw., zwecks Stellung der Diagnose aufzufinden". Es ergibt sich also ein weiter Ausblick für eine biologische Serumdiagnostik, welche den Nachweis einerseits von Bakterienbestandteilen, andererseits, wie schon erwähnt, von Antikörpern in feinster Weise erlaubt. Derartige Untersuchungen liegen bisher von Wassermann, Bruck (71, 454),

---

[1]) Von hohem theoretischen Interesse ist der von Moreschi (292) mittelst der Ablenkungsreaktion geführte Nachweis, dass Eiweissantigen und Ambozeptor in demselben Serum unabhängig voneinander sind. Dieser Befund spricht gegen die Eiweissnatur der Ambozeptoren und bestätigt hierin die schon früher von R. Pfeiffer und Proskauer vertretene Auffassung.

Neisser (455), Detre (86) vor und betreffen den Nachweis von spezifischen Antigenen und Antikörpern bei Tuberkulose und Syphilis.

Von Weil und Nakajama (464) ist freilich auf gewisse Fehlerquellen, die bei derartigen Untersuchungen entstehen können, hingewiesen worden. Weil und Nakajama glauben insbesondere, dass die von Wassermann und Bruck beschriebene Komplementbindung durch Gemische von Tuberkulin und Organextrakt aus tuberkulösem Gewebe nicht durch das Vorhandensein von Antituberkulin in letzterem verursacht wird, sondern durch eine Summationswirkung, indem sich auch im tuberkulösen Gewebe Extraktivstoffe der Tuberkelbazillen befänden und letztere an und für sich antikomplementär wirkten, wenn sie in genügender Menge vorhanden wären. Durch das Zusammenbringen von Tuberkulin und tuberkulösem Organextrakt entstünde dann nach Weil und Nakajama infolge der Addition gleichartiger gerade nicht hemmender Mengen die antikomplementäre Wirkung[1]).

Wassermann und Citron (458) haben endlich auch die Anwendung der Komplementablenkung auf Fragen der Ernährungsphysiologie ausgedehnt. Sie haben im normalen Serum bindende Gruppen (Antikörper) für Albumosen, Peptone, Glykogen nachgewiesen und auch eine Steigerungsfähigkeit derselben durch Vorbehandlung der Tiere mit den genannten Nährstoffen beobachten können. Eine dauernde Vermehrung dieser Antikörper, wie sie bei Einverleibung körperfremder Substanzen vom Toxincharakter die Regel ist, fand aber nicht statt, weil offenbar hier physiologische Regulationsvorrichtungen vorliegen. Wiewohl sich natürlich Wassermann und Citron über die weiteren Konsequenzen mit aller Reserve ausdrücken, so kann es nicht zweifelhaft erscheinen, dass auch diese Beobachtungen der Autoren mannigfache Anregung bieten und weitere Ausblicke für die Bearbeitung wichtiger Fragen des Stoffwechsels und der Assimilation gewähren.

---

[1]) Vergl. auch die soeben erschienene Arbeit von Moreschi (294), der gleichfalls zu unbefriedigenden Resultaten bei Verwendung der Ablenkungsreaktion zum Nachweis kleiner Typhusbakterienmengen und zur Titrierung des Typhusimmunserums gelangt ist.

7. Bericht über die im Laufe des letzten Dezenniums erlangten Fortschritte in der Lehre über die Immunität bei Infektionskrankheiten, mit besonderer Berücksichtigung der Zellenlehre.

Von

Elias Metschnikoff, Paris.

Literatur.

1. Aronson, H., Weitere Untersuchungen über Streptokokken. Deutsche med. Wochenschr. 1903. S. 439.
2. Ascher, L., Die Leukozyten als Komplementbildner bei der Cholerainfektion. Zentralbl. f. Bakt. 1902. Bd. XXXII. S. 449.
3. Aschoff, L., Sammelreferat, Ehrlichs Seitenkettentheorie. In Verworns Zeitschrift f. allg. Physiol. 1902. Bd. I. S. 69.
4. Bail, O., Untersuchungen über Typhus- und Choleraimmunität. Archiv f. Hygiene. 1905. Bd. LII. S. 272.
5. Derselbe, Aggressivimmunität gegen Typhusbazillen und Choleravibrio. Wiener klin. Wochenschr. 1905. Bd. XVIII. S. 428.
6. Derselbe, Untersuchungen über die Aggressivität der Choleravibrio. Archiv f. Hyg. 1905. Bd. LIII. S. 302.
7. Derselbe, Beziehungen zwischen Aggressivität und Leibessubstanz von Bakterien. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Bd. LII. S. 1865 u. 1935.
8. Derselbe, Untersuchungen über Typhus- und Choleraimmunität. Archiv f. Hyg. 1905. Bd. LII. S. 272.
9. Bail und Weil, Über die Beziehungen der Kaninchenleukozyten zum Staphylokokkengift. Wien. klin. Wochenschr. 1906. S. 839.
10. Baumgarten, P., Weitere Untersuchungen über Hämolyse im heterogenen Serum. Berliner klin. Wochenschr. 1902. S. 997.
11. Besredka, A., Études sur le bacille typhique et le bacille de la peste. Ann. de l'Inst. Past. 1905. pag. 477.
12. Derselbe, Immunité contre l'arsenic. Ibid. 1899. pag. 49 u. 209.
13. Derselbe, Le sérum antistreptococcique et son mode d'action. Ann. de l'Inst. Past 1904. pag. 363.

14. Bordet, J., Leucocytes et sérums chez les vaccinés. Ann. de l'Inst. Past. 1895. pag. 462.
15. Derselbe, Mode d'action des sérums préventifs. Ibid. 1896. pag. 193.
16. Derselbe, Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectés de sang défibriné. Ann. de l'Inst. Past. 1898. pag. 688.
17. Bordet, J., et Gay, Sur les relations sensibilisatrices avec l'alexine. Ann. Inst. Past. 1906. pag. 467.
18. Bulloch, W., and Atkin, Experiences on the nature of the opsonic action of the Blood serum. Procecd. R. Society. 1905. Bd. LXXIV. pag. 379.
19. Bumm, Berliner klin. Wochenschr. 1904. S. 1145.
20. Cantacuzène, J, Destruction des vibrions dans l'organisme. Ann. de l'Inst. Past. 1898. pag. 273.
21. Castellani, A., Über das Verhältnis der Agglutinine zu den Schutzkörpern. Zeitschrift f. Hyg. 1901. Bd. XXXVII. S. 381.
22. Citron, J., Die Immunisierung gegen die Bakterien der Hogcholera. Zeitschr. f. Hyg. 1906. Bd. LIII. S. 515.
23. Derselbe, Die Immunisierung gegen Schweineseuche mit Hilfe von Bakterienextrakten. Zeitschr. f. Hyg. 1906. Bd. LII. S. 238.
24. Dean, G., An experimental enquiry into the nature of tho substance in serum which influences phagocytosis. Proced. R. Soc. 1905. Bd. LXXVI. pag. 506.
25. Derselbe, Originalreferat. In Zentralbl. f. Bakter. Erste Abt. Referate. 1905. Bd. XXXVII. pag. 349 u. 449.
26. Deutsch-Detre, L., Origine des anticorps typhiques. Annal. de l'Inst. Past. 1899. pag. 689.
27. v. Dungern, Beiträge zur Immunitätslehre. Münchn. med. Wochenschr. 1900. S. 677.
28. Ehrlich, P., Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin 1904.
29. Ehrlich, P., und H. Sachs, Über den Mechanismus der Ambozeptorenwirkung. Berliner klin. Wochenschr. 1902. S. 492.
30. Friedberger, E., Die bakteriziden Sera. In Kolle u. Wassermann. Handb. der pathogenen Mikroorganismen. Bd. IV. S. 491. Jena 1904.
31. Garnier, M., Rech. sur la destruction des microbes dans la cavité périton. d. cobayes immunisés. Annal. de l'Inst. Pasteur. 1897. 767.
32. Gengou, Origine de l'alexine des sérums normaux. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1901. pag. 68 u. 232.
33. Gheorghiewsky, C., Immunité vis-à-vis du bacille pyocyanique. Ibid. 1899. pag. 298. I. Abt. 1902. Bd. XXXII. pag. 449.
34. Grotjahn, Deutsche med. Wochenschr. 1903. Vereins-Beilage. S. 307.
35. Gruber, Max, Theorie der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprozesse. Münchn. med. Wochenschr. 1896. S. 206.
36. Derselbe, Comptes rendus du Congrès International d'hygiène à Bruxelles. 1903.
37. Gruber, M., und Futaki, Seroaktivität und Phagozytose. Münchn. med. Wochenschr. 1906. S. 249.
38. Hektoen, The role of Phagocytosis in the anthracidal action of dog blood. Journ. of infect. Diseases. 1906. Bd. III. pag. 103.
39. Hektoen, L., and Ruediger, Studies in Phagocytosis. Journ. of infect. Diseases. 1905. Bd. II. pag. 128.
40. Jacoby, Immunität und Disposition. Wiesbaden 1906.
41. Kikuschi, J., Über die Aggressinimmunität gegen den Shiga-Kruseschen Dysenteriebacillus. Wiener klin. Wochenschr. 1905. Bd. XVIII. S. 430.
42. Derselbe, Untersuchungen über den Shigo-Kruseschen Dysenteriebacillus. Arch. f. Hyg. 1905. Bd. LII. S. 378.
43. Derselbe, Untersuchungen über das Dysenterieaggressin. Berliner klin. Wochenschrift 1905. S. 430.

44. Kikuschi, J., Weitere Erfahrungen über Aggressinimmunität gegen den Shigo-Kruseschen Dysenteriebazillus. Archiv f. Hyg. 1906. Bd. LIV. S. 297.
45. Kisskalt, K., Beiträge zur Lehre von der natürlichen Immunität. Zeitschr. f. Hyg. 1903. Bd. XLV. S. 1.
46. Korschun und Morgenroth, Über die hämolytischen Eigenschaften von Organ-Extrakten. Berliner klin. Wochenschr. 1902. Nr. 37.
47. Kraus, R., and Levaditi, Comptes rendus de l'Acad. d. Sciences. 5 Avril 1904.
48. Kraus and Schiffmann, Sur l'origine des anticorps. Ann. de l'Inst. Past. 1906. pag. 225.
49. Lambotte and Stiennon, Alexine et leucocytes. Zentralbl. f. Bakt. Erste Abt. Orig. 1905. pag. 224; 1906. pag. 393 u. 503.
50. Leishmann, W. B., Some experiments in connection with „stimulins". Transactions of the Pathol. Society of London 1905. Bd. LVI. pag. 3.
51. Levaditi, C., Etat de la cytase dans le plasma. Annales de l'Inst. Pasteur. 1901. pag. 894.
52. Derselbe, Sur les hémolysines cellulaires. Annales de l'Institut Pasteur. 1903. pag. 187.
53. Derselbe, Contribution à l'étude de l'origine des anticorps. Ann. de l'Inst. Past. 1904. pag. 511.
54. Löhlein, M., Sur la phagocytose in vitro de microbes pathogènes. Annales de l'Inst. Past. 1905. pag. 647.
55. Mertens, V., Beiträge zur Immunitätsfrage. Deutsche med. Wochenschr. 1901. pag. 381.
56. Mesnil, F., Sérum préventif contre le rouget des pores. Ann. de l'Inst. Past. 1898. pag. 481.
57. Metschnikoff, E., Über eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien. Virchows Arch. 1884. Bd. XCVI. S. 177.
58. Derselbe, Immunité des lapins, vaccinés contre le hog-choléra. Ann. de l'Inst Past. 1892. pag. 289.
59. Derselbe, Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines. III mémoire. Ann. de l'Inst. Past. 1898. pag. 263.
60. Derselbe, Sur la peste bubonique. Comptes rendus du XII congrès International de Médecine. Moscou 1900.
61. Derselbe, Leçons sur la pathologie comparée de l'Inflammation. Paris 1902.
62. Derselbe, Immunität bei Infektionskrankheiten. Deutsche Übersetzung. Jena 1902.
63. Derselbe, Réaction phagocytaire. Conférence d'Amsterdam. 1904.
64. Moxter, Die Beziehungen der Leukozyten zu den bakterienauflösenden Stoffen tierischer Säfte. Deutsche med. Wochenschr. 1899. S. 687.
65. Derselbe, Über die Wirkungsweise der bakterienauflösenden Substanzen der tierischen Säfte. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. 1899. Bd. XXVI. S. 344.
66. Neufeld, F., und Rimpau, Über die Antikörper des Streptokokken und Pneumokokken-Immunserum. Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 1458.
67. Pettersson, A., Über die bakteriziden Leukozytenstoffe und ihre Beziehung zur Immunität. Zentralbl. f. Bakt. Erste Abt. Orig. Bd. XXXIX. 1905. S. 423 u. 613.
68. Pfeiffer, R., Wirkung und Art der aktiven Substanzen der präventiven und antitoxischen Sera. Zentralbl. f. Bakt. Erste Abt. Referate 1904. Bd. XXXV. S. 227.
69. Derselbe, Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Wochenschr. 1896 S. 97 u. 119.
70. Pfeifer und W. Kolle, Über die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbazillen. Zeitschr. f. Hyg. 1896. Bd. XXI. S. 203.
71. Pfeiffer, R., und Marx, Die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe. Zeitschr. f. Hyg. 1898. Bd. XXVII. S. 272.
72. Roger, H., Etude sur l'immunité. Comptes rendus du XII. Congrès internat. de Méd. Vol. II. Moscou 1899. pag. 60.

73. Salimbeni, A., La destruction des microbes dans le tissu sous-cutané des animaux hypervaccinés. Ann. de l'Inst. Past. 1898. pag. 192.
74. Salus, M., Das Agressin des Kolibakterium. Wiener klin. Wochenschr. 1905. S. 660.
75. Schattenfroh, A., Über die bakterienfeindlichen Eigenschaften der Leukozyten. Arch. f. Hyg. 1897. Bd. XXXI. S. 1; 1899. Bd. XXXV. S. 135.
76. Silberberg, J., und A. Zeliony, De la chimietaxie négative des leucocytes. Ann de l'Inst. Past. 1901. pag. 615.
77. Tarassewitsch, L., Sur les Cytases. Ann. de l'Inst. Past. 1902. Février.
78. Trumpp, J., Das Phänomen der Agglutination und seine Beziehungen zur Immunität. Archiv f. Hyg. 1898. Bd. XXXIII. S. 70.
79. Van de Velde, H., Etude sur le mécanisme de la virulence du Staphyloc. pyogène. La Cellule. 1894. pag. 401.
80. Vincent, H., Tétanus médical ou spontané. Ann. de l'Inst. Past. 1904. pag. 450.
81. Derselbe, Tétanos et quinine. Ibid. pag. 748.
82. Wassermann, A., Experimentelle Untersuchungen über einige theoretische Punkte der Immunitätslehre. Zeitschr. f. Hyg. 1896. Bd. XXII. S. 263.
83. Derselbe, Weitere Mitteilungen über „Seitenkettenimmunität". Berliner klinische Wochenschr. 1898. S. 209.
84. Derselbe, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der natürlichen und künstlichen Immunität. Zeitschr. f. Hyg. 1901. Bd. XXXVII. S. 173.
85. Wassermann, A., und J. Citron, Über die Bildungsstätte der Typhusimmunkörper. Zeitschr. f. Hyg. 1905. Bd. L. S. 331.
86. Dieselben, Zur Frage der Bildung von bakteriellen Angriffstoffen im lebenden Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1905. S. 1102.
87. Weil, E., Die passive Aggressinimmunität bei Hühnercholera. Wiener klin. Wochenschrift 1905. Bd. XVIII. S. 406.
88. Derselbe, Untersuchungen über Infektion und Immunität bei Hühnercholera. Arch. f. Hyg. 1905. Bd. LII. S. 411.
89. Derselbe, Die schützenden Eigenschaften des Blutes von aggressinimmunen Hühnercholeratieren. Ibid. 1905. Bd. LIV. S. 149.
90. Derselbe, Über Aggressinimmunisierung von Schweinen gegen Schweineseuche. Zentralbl. f. Bakt. Erste Abt. Orig. 1906. Bd. XLI. S. 121.
91. Derselbe, Über die Wachstummöglichkeit des Heubacillus im Tierkörper. Wien. klin. Wochenschr. 1905. S. 662.
92. Derselbe, Untersuchungen über die Wirkung aggressiver Flüssigkeiten des Streptococcus pyog. Deutsch. med. Wochenschr. 1906. S. 382.
93. Werigo, B., La chimiotaxie négative des leucocytes et des phagocytes en général. Archives de médecine expérimentale 1901. pag. 585.
94. Wolff, A., Beiträge zur Kenntnis der morphologischen Vorgänge bei der Infektion und Immunität. Berliner klin. Wochenschr. 1903. Nr. 17-20.
95. Wright, A. E., and Douglas, An experiment. investig. of the role of the blood fluids in connection with phagocytosis. Proceedings Royal Society. 1903. Bd. LXXII. pag. 358.
96. Dieselben, Further observ. on the „role" of the blood fluids in connection with phagocytosis. Ibid. 1904. Bd. LXXIII.
97. Dieselben, On the action exerted upon the tubercle bac. etc. Lancet. 1904. Bd. CLXVIII. pag. 1138. Proceedings of the R. S. 1905.

I.

Wir haben im Jahre 1895 für diese Ergebnisse einen Bericht über den damaligen Zustand der Lehre über die Immunität vom zellular-

physiologischen Standpunkte erstattet. Seit dieser Zeitperiode haben sich die Gelehrten der meisten Kulturländer sehr eifrig mit diesem Problem beschäftigt. Einige Fragen konnten dabei bis zu einem gewissen Abschluss gebracht werden; andere dagegen wurden nur angemerkt und fanden blos provisorische Erledigung.

Wir glauben unser Ziel am besten zu erreichen, wenn wir uns zunächst in das Jahr 1896 versetzen und nun einen Blick auf die damals herrschenden Ideen und Theorien über die Immunität bei Infektionskrankheiten werfen. Zu dieser Zeit standen die Immunitätsforscher unter dem Eindruck der Pfeifferschen Entdeckung der extrazellulären Vibrionenauflösung in der Bauchhöhle schutzgeimpfter Meerschweinchen. Pfeiffer (69) selbst glaubte darin „ein neues Grundgesetz der Immunität" aufgedeckt zu haben und bemühte sich, in Verbindung mit seinen Schülern, dasselbe nicht nur für Cholera- und sonstige Vibrionen, sondern auch für viele andere Infektionskrankheiten, namentlich für Typhusbazilleninfektion, anwenden zu können. Seine Theorie, obwohl auf humoralem Boden fussend, konnte jedoch nicht als streng humoral bezeichnet werden. Pfeiffer vindizierte dabei allerdings der Phagozytose keine Rolle, glaubte aber, dass es sich bei den Immunitätserscheinungen um eine eigenartige zellulare Reaktion handele. Diese Ansicht wurde darauf begründet, dass, während das Blutserum immunisierter Tiere an und für sich keinen schädlichen Einfluss auf Vibrionen ausübt, es zu einem stark bakteriziden Safte wird, sobald es in die Bauchhöhle eines anderen Tieres gelangt. Pfeiffer glaubte, dass sich dabei besondere Zellensekrete, etwa solche der Endothelien, beteiligen, indem sie die unwirksamen Substanzen des Serums in stark bakterientödende umwandeln.

In derselben grundlegenden Arbeit bemüht sich Pfeiffer meine ihm gegenüber formulierten Einwände zu entkräften. So wollte er nicht anerkennen, dass die intrazelluläre Vibrionenauflösung in Körnchen (das sog. Pfeiffersche Phänomen) ausbleibt, wenn die Bakterien an solche Stellen des immunen Organismus gelangen, in welchen keine präexistierenden Phagozyten vorhanden sind oder wo die letzteren durch vorbereitende Eingriffe vor gröberen Verletzungen (Phagolyse) geschützt bleiben. Deshalb wollte Pfeiffer irgendwelche kausalen Beziehungen zwischen Bakteriolyse und Phagozytose nicht akzeptieren.

In seiner genauen Analyse der Erscheinungen, welche bei dem Pfeifferschen Phänomen zustande kommen, kam Jules Bordet (14, 15) zu ganz anderen Ansichten. Von der Tatsache ausgehend, dass diese Körnchenumwandlung der Vibrionen nicht nur, wie im Pfeifferschen Versuch, innerhalb des Organismus, sondern ebensogut auch in

vitro sich vollziehen kann, konnte er den intimen Mechanismus dieser Erscheinung viel vollständiger und besser verfolgen.

Anstatt die Körnchenbildung in vitro, unter dem Zusammenwirken von immunem Serum und der Bauchhöhlenflüssigkeit, wie ich es getan habe, zu verfolgen, wendete Bordet für seine entsprechenden Versuche ein Gemisch von immunem durch Erhitzung auf 56° inaktivierten, und von frischem normalen, nicht erhitzten Serum, an. Auf Grund einer sehr grossen Anzahl derartiger Experimente, kam Bordet zu einer Auffassung des ganzen Vorganges, welche jetzt allgemein angenommen und klassisch geworden ist. Die Vibrionenauflösung kommt, nach Bordet, dadurch zustande, dass diese Bakterien zunächst der Wirkung einer hitzebeständigen, im immunen Serum reichlich vorhandenen Substanz unterworfen werden, welche allein keine sichtbare Modifikation des Bakterienleibes zu erzeugen imstande ist. Die letztere, d. h. die Verwandlung der Vibrionen in Körnchen, wird dagegen durch die nachträgliche Wirkung einer anderen Substanz, welche in jedem Serum reichlich enthalten ist, erzeugt. Diese zweite Substanz ist aber so wenig resistent, dass sie nach einem kurzen Aufenthalte ausserhalb des Organismus, oder nach einem Erhitzen auf 55°—56°, vollständig verschwindet.

Während die soeben mitgeteilten Tatsachen als Allgemeingut angenommen wurden, wollte man nicht die Ansicht Bordets anerkennen, dass die hitzebeständige Substanz wie ein Beizstoff wirkt, welcher die Vibrionen zur Aufnahme der anderen, thermolabilen, Substanz vorbereitet, sozusagen sensibilisiert. Die letztere, eigentlich wirksame Substanz, nannte Bordet Alexin, in dem Glauben, dass sie mit der mit diesem Namen von Hans Buchner bezeichneten Substanz der normalen Sera, identisch ist.

Bordet nahm an, dass das Alexin, welches in jedem Blutserum enthalten ist, schon allein eine gewisse bakterizide Wirkung zu erzeugen imstande ist. Damit aber diese in grösserem Massstabe erfolgt, dazu gehört der vorherige Einfluss der „sensibilisierenden Substanz" (substance sensibilisatrice), welche während der Immunisierung reichlich vom Organismus erzeugt wird. Die Tatsache, dass der schutzgeimpfte oder auf irgend eine andere Weise immun gewordene Organismus dieselbe Menge Alexin enthält, wie im normalen Zustande, ferner dass es sich nur durch einen grossen Inhalt der hitzbeständigen Körper vom normalen Organismus unterscheidet, ist von v. Dungern (27) bestätigt und überall anerkannt worden. Die von Bordet geäusserten Deutungen der bei der Vibrionenauflösung stattfindenden intimen Vorgänge, stiessen dagegen auf mancherlei Einwände, wie wir sie noch später auseinandersetzen werden.

Bald nachdem Bordet die These aufgestellt hatte, dass die Abtötung der Bakterien im Organismus auf der Zusammenwirkung von zwei Substanzen beruht, entwickelte Max Gruber (35) eine ähnliche Theorie.

Nach M. Gruber erfahren die Bakterien in den Körpersäften einen doppelten Einfluss, welcher sie schliesslich zugrunde richtet und dadurch die Immunität des Organismus erzeugt. Zunächst werden die Mikroben durch einen besonderen Antikörper zu Haufen vereinigt infolge der Verquellung einzelner Bakterienleiber. Dadurch werden die letzteren dem Einflusse des Alexins zugänglich, welches die eigentliche bakterizide Wirkung erzeugt.

Der gemeinschaftliche Punkt der Theorien von Bordet und M. Gruber besteht darin, dass die bakterientötende Substanz dem Alexin von H. Buchner entspricht und dass sie nur dann zur Wirkung gelangt, wenn die Bakterien vorher durch eine andere, nicht bakterizide Substanz beeinflusst wurden. Über die Natur dieser letzteren kamen die beiden genannten Forscher zu verschiedenen Ansichten. Während Bordet glaubte, dass sie eine eigentümliche unsichtbare, rein sensibilisierende Wirkung ausübt, nahm Gruber an, dass sie einen leicht greifbaren die Bakterienmembran aufquellenden Einfluss hat. Diese Substanz wurde zuerst von Gruber als „Glabrificin", später als „Agglutinin" bezeichnet. Für das Zustandekommen der Immunität mussten die Bakterien unbedingt agglutiniert werden, um der abtötenden Wirkung des Alexins zu verfallen,

Die bakterizide Wirkung beider Substanzen erfolgt nach Gruber in den Körpersäften des Organismus, welche das Agglutinin und das Alexin zugleich enthalten. Während aber „die polynukleären Phagozyten dabei nur eine zweite, wenig bedeutende Rolle" spielen, sind die mononukleären Phagozyten wahrscheinlich an der Bildung der Agglutinine beteiligt. Die letzteren wurden von Gruber als Abkömmlinge der Leibesbestandteile der Bakterien aufgefasst, welche in den Makrophagen eine besondere Umwandlung erleiden.

Im Grunde genommen muss die Theorie von Gruber, ebensogut wie das „neue Grundgesetz der Immunität" von Pfeiffer, zu den möglichst humoralen Auffassungen gerechnet werden. Manche Forscher glaubten, dass die Theorie von Bordet ebenfalls eine humorale ist, zumal er die Abtötung der Bakterien durch das Zusammenwirken von zwei Substanzen stets in vitro beobachtete, wobei er auf diese Mikroorganismen die animalen Sera einwirken liess. Bordet selbst hob aber mehrfach hervor, dass es nur die sensibilisierende Substanz ist, welche in den Säften des lebenden Organismus (mit Ausnahme des Augenwassers) frei zirkuliert, dass dagegen die eigentlich bakterizide Substanz,

das Alexin, fest an Leukozyten gebunden ist und nur nach der Abtötung oder nach einer Läsion der letzteren in das Blutserum übergeht.

Die Arbeiten des Jahres 1896 brachten somit eine ganze Reihe neuer Gesichtspunkte, welche eine grosse Anzahl, zum Teil sehr bedeutungsvoller Forschungen zutage gebracht haben. Im folgenden werden wir versuchen, eine genauere Übersicht über die dabei erzielten Resultate zu geben.

II.

Bei Gelegenheit des internationalen medizinischen Kongresses, welcher sich im August 1897 in Moskau vereinigt hatte, wurde auch das Immunitätsproblem einigermassen berührt. In einem in einer allgemeinen Sitzung gehaltenen Vortrage über die Bubonenpest (60) habe ich absichtlich die Rolle weisser Blutkörperchen in dem Auffressen und in der Abtötung lebender Pestbazillen durch diese Phagozyten mit Nachdruck hervorgehoben, um meinen damaligen Standpunkt zu präzisieren und etwaige Einwände hervorzurufen. Die Diskussion der Immunitätsfrage in den Sitzungen des Kongresses wurde aber sehr wenig lebhaft. H. Roger (72), als Repräsentant der Pariser humoralen Schule, suchte die von Bouchard vorher geäusserte und von seinen Schülern weiter entwickelte Theorie zu unterstützen. Er kam zu einer vermittelnden Ansicht und nahm ein Zusammenwirken von Körpersäften und der Phagozytose beim Zustandekommen der Immunität an. Am Schluss seines Vortrages bemerkte Roger, dass „bei schutzgeimpften Tieren die Phagozytose den Schlussakt des Prozesses bildet, welcher von den Körpersäften begonnen wurde“. Übrigens hat Roger die Arbeiten der neueren Richtungen unberücksichtigt gelassen, so dass sein ganzer Standpunkt ziemlich veraltet aussah. Über die von ihm früher mit Charrin entwickelte Theorie der abschwächenden Wirkung der Körpersäfte des immunisierten Organismus äusserte sich Roger nur beiläufig, ohne dieselbe durch neue Argumente unterstützt und auf die ihm gemachten Einwände geantwortet zu haben.

Dieser Vortrag war überhaupt die letzte wissenschaftliche Äusserung der Bouchardschen Schule in der Immunitätsfrage, an deren Bearbeitung die Forscher dieser Schule keinen selbständigen Anteil mehr genommen haben. Wenn aber das Laboratorium für allgemeine Pathologie der Pariser medizinischen Fakultät sich von dem Problem der Immunität abgewendet hatte, so setzten trotzdem zahlreiche, zu anderen Schulen gehörige Arbeiter ihre Forschungen weiter fort. Nachdem es Bordet gelungen war, seine Lehre über die zwei an der Bakterienabtötung beteiligten Substanzen zur allgemeinen Anerkennnng zu bringen, machte er (16) eine neue Reihe wichtiger Versuche über die Vorgänge

bei der Auflösung roter Blutkörperchen durch tierische Flüssigkeiten. Er konnte ohne Mühe nachweisen, dass das Blutserum von Tieren, welche vorher durch das Blut anderer Tierarten behandelt waren, neue Eigenschaften gewinnt, welche mit den Eigentümlichkeiten der Körpersäfte des immunen Organismus den Bakterien gegenüber in Parallele gesetzt werden können.

Die genauere Analyse dieser Erscheinungen brachte Bordet zur Ansicht, dass die Auflösung roter Blutkörperchen durch dasselbe Alexin, welches die Bakterien abtötet, verursacht wird. Nach ihm unterscheiden sich nur die sensibilisierenden Substanzen, welche einen vollkommen spezifischen Charakter aufweisen. Während die Behandlung mit Choleravibrionen allein zur Bildung in den Körpersäften vom spezifischen Cholerasensibilisator führt, wird die Einspritzung von Hühnerblutkörperchen in den Organismus von Säugetieren bei diesen letzteren nur von Erzeugung einer spezifischen, Hühnerblutkörperchen sensibilisierenden Substanz gefolgt.

Die Aufstellung durch Bordet von einem vollkommenen Parallelismus zwischen den Prozessen der Bakterienabtötung und der Auflösung roter Blutkörperchen rief eine sehr grosse Anzahl spezieller Arbeiten in dieser Richtung hervor. Während das Absterben vieler Bakterien nur durch Kulturmethoden sich genauer feststellen lässt und unter diesen Mikroben nur bei Vibrionen direkt und ohne Mühe beobachtet werden kann, lassen sich die Vorgänge bei der Auflösung roter Blutkörperchen mit aller Leichtigkeit in vitro genau verfolgen. So sehen wir, bald nach der ersten diesbezüglichen Veröffentlichung von Bordet, P. Ehrlich (28) mit seinen zahlreichen Mitarbeitern, unter denen besonders Morgenroth und Sachs zu nennen sind, mit einer Reihe höchst bedeutungsvoller Arbeiten in Szene treten.

An seine früheren, überaus wichtigen Forschungen über die Antitoxinimmunität anknüpfend, suchte Ehrlich die Erscheinungen der Hämolyse unter dem Einflusse tierischer Blutsera genauer zu präzisieren. Er konnte sich leicht von dem Mitwirken zweier Substanzen überzeugen und brachte den wichtigen Nachweis, dass die hitzebeständige Substanz, die von Bordet als „Substance sensibilisatrice“ bezeichnet wurde, von den spezifisch betroffenen Elementen tatsächlich fixiert wird. Da diese Fixation sich leicht, sogar bei niedrigen Temperaturen (0°) bewerkstelligen lässt, können die Blutsera ihrer sensibilisierenden Substanz mehr oder weniger beraubt werden. Diese Tatsachen sind von vielen Forschern durchaus bestätigt worden und stellen nunmehr ein Allgemeingut der Wissenschaft dar.

Während Ehrlich das Vorhandensein von zwei bei der Hämolyse, resp. bei der Bakterientötung wirksamen Substanzen vollkommen

anerkannt hatte, konnte er nicht die Ansichten von Bordet über den intimen Mechanismus bei ihrer Wirkung teilen. Die hitzebeständige Substanz wird durch Ehrlich nicht als ein Beizstoff, welcher die betreffenden Elemente (rote Blutkörperchen und Bakterien) empfindlich macht, sensibilisiert, aufgefasst, sondern als eine Substanz, welche in eine chemische Verbindung mit gewissen Zellbestandteilen, von ihm „Rezeptoren“ genannt, tritt. Während diese hitzebeständige Substanz auf der einen Seite mit Rezeptoren sich bindet, erzeugt sie auf der anderen eine chemische Verbindung mit der thermolabilen, eigentlich hämolytischen oder bakteriziden Substanz der Körperflüssigkeiten. Auf Grund dieser Anschauung verwirft Ehrlich den Namen „Substance sensibilisatrice“ und bezeichnet die letztere mit dem Ausdruck „Ambozeptor“. Auf der anderen Seite fasst Ehrlich die wirksame Substanz nicht als Alexin im Sinne von H. Buchner oder Bordet auf. In seinen Untersuchungen über die Bakterizidie durch Blutsera bediente sich Buchner des Namens „Alexin“ für die Substanz, welche diese Mikroorganismen tötet und welche er als ein Ganzes auffasst. Nach Ehrlich können aber die Bakterien nie durch einen einzigen Körper abgetötet werden. In sämtlichen Fällen, sowohl der erworbenen als der natürlichen Immunität, beteiligen sich die beiden Substanzen Bordets; nur dass in den Blutseris natürlich-immuner Tiere die Ambozeptoren in sehr geringen Mengen vorhanden, während sie in den Körpersäften schutzgeimpfter Organismen sehr reichlich vertreten sind.

Ehrlich hat mit Erfolg diese Lehre verfochten, und es wird jetzt wohl allgemein angenommen, dass die Abtötung der Bakterien und die Auflösung roter Blutkörperchen stets durch das Zusammenwirken von zwei Substanzen erfolgt. Dieser Auffassung gemäss kann das Alexin von Bordet nicht als identisch mit dem Alexin von Buchner gehalten werden. Ehrlich schlägt vor, das Wort Alexin ganz ausser Gebrauch zu lassen und statt desselben die thermolabile Substanz als Komplement zu bezeichnen.

Da man noch zu keiner Verständigung über die intime Rolle der beiden Substanzen gekommen ist, so hat sich in der Wissenschaft eine Synonymik gebildet, von der man beständig Rechenschaft geben muss. Während in der deutschen Literatur die Bezeichnungen Komplement und Ambozeptor fast allgemein gebraucht werden, werden die beiden Substanzen in den ausländischen, namentlich in den französischen Arbeiten, ganz geläufig im Sinne Bordets als Alexin und Sensibilisator bezeichnet. Indem diese Namen bestimmte theoretische Auffassungen involvieren, habe ich vor einigen Jahren neutrale Bezeichnungen vorgeschlagen: „Zytase“ (d. h. zellenlösendes Ferment) für Komplement, resp. Alexin; „Fixator“ für Substance sensibilisatrice, resp. Ambozeptor.

Obwohl meine Bezeichnungen auf ganz neutralem Boden stehen, vielleicht sogar gerade deswegen, werden sie nur sehr selten gebraucht.

Die Kluft zwischen den Anschauungen von Ehrlich und Bordet bezieht sich nicht allein auf die Rolle der Fixatoren. Während der erstere an der Pluralität der Zytasen festhält, glaubt Bordet, dass es dieselbe Substanz ist, welche rote Blutkörperchen auflöst und sämtliche anderen Formelemente, inklusive Bakterien und andere Mikroorganismen, abtötet. Diese Divergenz der Ansichten hat eine grosse Reihe spezieller Arbeiten veranlasst, deren Resultate als Argumente für beide extreme Theorien angeführt werden. Es liegt nicht in unserem Plane, hier darüber genauer zu berichten (da wir ja nur über Immunität vom zellularphysiologischen Standpunkte berichten), nur möchten wir einige Punkte, welche uns besonders wichtig erscheinen, kurz hervorheben.

Auf Grund einiger Erfahrungen glaubte ich (62) die Hypothese aufstellen zu dürfen, dass es zweierlei Zytasen gibt, wovon die eine — Mikrozytase genannt — von kleinen polymorphkernigen Leukozyten herrührt und hauptsächlich als eine bakterizide Substanz wirkt, während die andere Zytase — Makrozytase — durch grosse einkernige Leukozyten und durch Makrophagen überhaupt erzeugt und hauptsächlich zur Hämolyse verwendet wird. Makrozytase kann auch andere tierische Zellen und sogar einige Mikroorganismen abtöten. Diese Frage wurde in meinem Laboratorium von Tarassewitsch (77) weiter verfolgt, welcher eine Reihe neuer Tatsachen zugunsten meiner Hypothese anführte. Nun wurden seine Resultate durch Korschun und Morgenroth (46) (aus dem Ehrlichschen Institute) stark angegriffen. Diese Forscher glaubten nachgewiesen zu haben, dass hämolytische Substanzen, welche ich und Tarassewitsch aus makrophagenhaltigen Organen erhalten hatten, gar nichts mit wirklichen Zytasen zu tun haben und in die Reihe hitzebeständiger Körper eingereiht werden müssen. Obwohl der Lehre von der Pluralität der Zytasen ergeben, konnten sie sich doch nicht unserer Auffassung anschliessen. Die Wiederholung der Versuche durch Levaditi (52) zeigte indessen, dass in den makrophagenhaltigen Organen verschiedenartige hämolytische Substanzen enthalten sind, wovon einige unserer Makrozytase entsprechen und ebenso thermolabil sind.

Ich muss offen gestehen, dass diese ganze Frage beim gegenwärtigen Zustande der Untersuchungsmethoden noch nicht definitiv entschieden werden kann, so dass neue Wege zu ihrer Lösung ausgearbeitet werden müssen. Nicht leichter zu entscheiden ist der zweite Punkt der Kontroverse zwischen den Ansichten von Bordet und Ehrlich. Ich meine die Art der Wirkung der Fixatoren. Nach einer langen Reihe mühevoller Untersuchungen glaubten Ehrlich und Sachs

(29) dieses Problem definitiv entschieden zu haben. Sie fanden, dass in einem besonderen Falle rote Blutkörperchen von Meerschweinchen nur dann aufgelöst werden, wenn die Zytase (Komplement) und Fixator (Ambozeptor) sich vorher vereinigt hatten. Lässt man zuerst auf diese Blutkörperchen das auf 56° erhitzte Rinderserum und dann ein normales, nicht erhitztes Pferdeserum einwirken, so bleiben diese Zellen intakt. Wenn man aber dieselben Blutkörperchen in ein Gemisch von erhitztem Rinderserum und nicht erhitztem Pferdeserum taucht, so erfolgt normalerweise eine vollständige Hämolyse. Dieser durchaus richtige Versuch wurde von Ehrlich in der Weise aufgefasst, dass der im Rinderserum enthaltene Ambozeptor zuerst seine Affinität für das Komplement sättigen muss, bevor er seine zytophile Gruppe in Wirkung setzt, dass, mit anderen Worten, der Ambozeptor sich mit dem Komplement chemisch verbindet. In dieser Tatsache sieht Ehrlich den besten Beweis für seine Theorie der Ambozeptorenwirkung auf organisierte Teile, Blutkörperchen und Mikroorganismen. Nun haben neuerdings Bordet und Gay (17) die Frage von neuem aufgenommen und sind zu den, denjenigen von Ehrlich und Sachs ganz entgegengesetzten Resultaten gekommen. Sie bestreiten natürlich in keiner Weise die Richtigkeit der tatsächlichen Angaben ihres Gegners. Bordet glaubt nur, dass dieselben ganz anders aufgefasst werden müssen. Nach ihm beruht die Hämolyse in dem betreffenden Beispiele auf einem viel komplizierteren Vorgange als demjenigen, welcher sich gewöhnlich beobachten lässt. Anstatt zwei Substanzen spielen dabei vier verschiedene Stoffe eine Rolle. Das auf 56° erhitzte Rinderserum enthält nicht nur einen Ambozeptor, sondern noch eine andere Substanz, welche kolloidaler Natur ist. Sie erzeugt ein starkes Zusammenballen roter Blutkörperchen und erleichtert in ganz besonderem Masse die Hämolyse. Auf der anderen Seite enthält das Pferdeserum nicht nur das Komplement, sondern noch einen von Ehrlich und Sachs unberücksichtigt gelassenen Ambozeptor.

Während nun normale oder allein der Einwirkung des Ambozeptors unterworfene Blutkörperchen die kolloide Substanz des Rinderserums in Lösung lassen, wird sie von mit Ambozeptor und Komplement gesättigten Blutkörperchen stark fixiert. In diesem Falle ruft die anhängende kolloide Substanz eine heftige Agglutination und eine starke Hämolyse hervor. Eine vorhergehende Verbindung des Ambozeptors mit dem Komplement wird dabei durchaus unnötig, so dass der ganze Vorgang gar nicht im Sinne der Ehrlichschen Theorie aufgefasst werden darf. Bordet glaubt vielmehr, dass der Ambozeptor keine komplementophile Gruppierung besitzt und folgert, dass die Bezeichnungen Ambozeptor und Komplement ausser Gebrauch gelassen werden müssen.

Man sieht aus dieser Polemik wieder, wie schwer die Frage über die intimen Beziehungen der Substanzen, welche bei der Zellenauflösung resp. bei der Bakterienabtötung tätig sind, zu lösen ist. Glücklicherweise ist es für den Augenblick gestattet, die Immunitätslehre vom zellulären Standpunkte aufzufassen, ohne in diese schwierigen und zurzeit noch nicht definitiv zu entscheidenden Probleme einzudringen. Die Arbeiten von Ehrlich und seiner Schule, sowie diejenigen von Bordet behalten trotzdem ihr sehr grosses Interesse; da sie aber ausschliesslich auf Untersuchungen in vitro begründet sind, welche sich mit den Erscheinungen im lebenden Organismus nicht zu decken brauchen, so gehören ihre Resultate in das Bereich der Studien über die Vorgänge des Zellentodes in den Körpersäften ausserhalb des menschlichen und des tierischen Körpers. Von unserem zellulär-physiologischen Standpunkte müssen wir vielmehr das Hauptaugenmerk auf solche Arbeiten richten, welche sich mit den Prozessen im lebenden Organismus beschäftigen.

III.

Wir beginnen unsere Übersicht mit den Veröffentlichungen derjenigen Forscher, welche sich bemüht haben, die Immunität auf humorale Vorgänge im Tierkörper zu begründen. Auf den ersten Plan müssen in dieser Richtung die Arbeiten von R. Pfeiffer und seiner Schüler gestellt werden.

Die bei der extrazellulären Vibrionenauflösung festgestellten Ergebnisse suchten nun die Vertreter dieser Richtung auf andere pathogene Bakterien auszudehnen. Die grosse Ähnlichkeit in den Krankheitserscheinungen bei der experimentellen Peritonitis, welche einerseits durch Choleravibrionen und andererseits durch Typhusbazillen erzeugt wird, brachte Pfeiffer auf den Gedanken, dass beide dieselbe Ursache, nämlich die Abtötung der Bakterien in den Körperflüssigkeiten, aufweisen. In diesem Sinne hat er mit Kolle (70) 1896 eine spezielle Arbeit veröffentlicht, in welcher er das Pfeiffersche Phänomen bei der experimentellen Typhusperitonitis nachzuweisen sucht. Die beiden Forscher konnten feststellen, dass in der Bauchhöhle von Meerschweinchen, welche mit Typhusbakterien inokuliert und dem Einfluss immunisierender Sera unterworfen waren, die Bazillen sofort unbeweglich werden und bald darauf degenerative Formveränderungen aufweisen. Ein Teil der Bakterien wird dabei dünner, feiner und weniger lichtbrechend, worauf die Stäbchen schliesslich in kleine Fragmente zerfallen. Einige Male, namentlich bei der Wirkung hoher Serumdosen, konnten Pfeiffer und Kolle eine derjenigen der Choleravibrionen ähnliche Körnchenbildung beobachten. „Doch tritt diese letzte Art der Zerstörung“, sagen diese Forscher, „nicht mit der so überraschenden Regelmässigkeit ein,

wie bei der Pfeifferschen Serumreaktion der Cholerabazillen.“ Noch während dieser Erscheinungen in der Bauchhöhlenflüssigkeit findet eine bedeutende Ansammlung von Leukozyten statt, welche an der Abtötung der Typhusbazillen einen lebhaften Teil nehmen. Pfeiffer und Kolle gestehen somit selbst zu, dass „die Phagozytose sich unzweifelhaft an der Bakterienvernichtung beteiligt“.

Bei typhusähnlichen Bakterien, z. B. bei Bacillus coli, sind die extrazellulären Abtötungserscheinungen noch viel weniger ausgesprochen als beim Typhusbacillus. Nach der intraperitonealen Einspritzung der Kolibazillen an immunisierte Meerschweinchen behalten diese Bakterien ihre normale Gestalt bei und weisen nur in sehr geringem Masse eine Körnchenauflösung auf. Viele andere Bakterien erfahren unter ähnlichen Bedingungen gar keine Erscheinungen der Bakterizidie. Ausser Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen, Typhus- und typhusähnlichen Bazillen ist der Körnchenzerfall der Bakterien in der Bauchhöhle immuner Tiere nur noch bei den Schweinepestbazillen (Hogcholera) beobachtet worden. So konnte neuerdings Citron (22) „die Umformung dieser Bakterien in Granula und die schliessliche Auflösung der Bakterien“ der Hogcholera eintreten sehen. Bei anderen bakteriellen Schweinekrankheiten, wie Schweineseuche oder Rotlauf der Schweine, kommen dagegen solche extrazellulären Abtötungsvorgänge nicht vor. Die Immunitätserscheinungen bei der letztgenannten Krankheit sind mit besonderer Sorgfalt von Mesnil (56) in meinem Laboratorium untersucht worden. Unter dem Einfluss des spezifischen Serums erleiden die in das Peritoneum eingeführten Rotlaufbazillen keine sichtbaren Degenerationserscheinungen. Sie färben sich stets ganz gut nach Gram und weisen keine Formveränderung auf. Von einem Körnchenzerfall ist dabei absolut keine Rede. Ebensowenig ist es je möglich gewesen, solche Veränderungen an Bazillen des blauen Eiters zu konstatieren. Die Immunitätsvorgänge bei dieser Bakterienart sind in meinem Laboratorium von Georgiewsky (33) genauer untersucht worden. Dieser Forscher konnte niemals eine Auflösung dieser Bazillen in den Körperflüssigkeiten oder eine Umwandlung derselben in Granula ausserhalb der Zellen beobachten.

Obwohl die Bauchhöhle mit ihrem reichlichen Lymphgehalte noch die besten Bedingungen für das Zustandekommen von extrazellulären Abtötungserscheinungen der Bakterien darbietet, so finden wir dieselben nur in geringerem Masse ausgesprochen und dann auch nur bei den zartesten Bakterien, wie Choleravibrionen und Typhusbazillen. Sobald die Mikroorganismen eine grössere Resistenz aufweisen, werden sie von den Körpersäften weder abgetötet noch irgendwie geschädigt. Aber auch die empfindlichsten Vibrionen und Bazillen bleiben am Leben und behalten

ihre Formen, wenn sie anstatt in die Bauchhöhle in andere Stellen des Organismus eingeführt werden. So habe ich schon vor über zehn Jahren angegeben, dass dieselben Vibrionen, welche so leicht in der Peritonealflüssigkeit in Körnchen umgewandelt werden, im subkutanen Gewebe und in der vorderen Augenkammer ihre ursprüngliche Gestalt behalten. Selbst in der Bauchhöhle findet der Körnchenzerfall nur unter besonderen Bedingungen statt.

In meiner Arbeit über das Pfeiffersche Phänomen aus dem Jahre 1895 habe ich die Ansicht ausgesprochen, dass Choleravibrionen nur dann extrazellulär zerfallen, wenn sie unter den Einfluss von Produkten geschädigter Phagozyten gelangen. Das rasche Einführen von Bakterien in die Leibeshöhle führt zur Phagolyse, d. h. zur starken Schädigung der im Peritonealraum befindlichen Leukozyten. Um das Pfeiffersche Phänomen zu verhindern, habe ich diese Zellen durch vorhergehende Einspritzungen verschiedener Flüssigkeiten, wie Bouillon, physiologische Kochsalzlösung u. dgl. zu verstärken gesucht. Ich fand dabei, dass auf diese Weise vorbereitete Leukozyten intakt bleiben und dabei ihre phagozytäre Tätigkeit vollkommen entfalten, ohne dass es zu einem nennenswerten Körnchenzerfall ausserhalb der Zellen kommt. Diese tatsächlichen Angaben wurden bald darauf durch Pfeiffer (69) angefochten. Trotz mehrmaliger Wiederholung meiner Versuche konnte er jedoch unter keinen Umständen das Pfeiffersche Phänomen in der Leibeshöhle vermissen. Deshalb formuliert er den Satz: „Die spezifische Cholerareaktion in der Bauchhöhle von Meerschweinchen, die durch intraperitoneale Bouilloneinspritzungen präpariert sind, lässt sich in schönster Ausbildung erzeugen. Nach 10—15 Minuten findet man unter solchen Umständen ganze Haufen von typischen Körnchen zwischen den massenhaft angesammelten Eiterzellen.“ Später liess Pfeiffer die bezüglichen Versuche durch seine Schüler Ascher (2) und Wolff (94) wiederholen. Der erstere kam zu der Schlussfolgerung, „dass trotz der Einwände Metschnikoffs gegen die früheren Experimentatoren (Pfeiffer, Abel) seine Behauptung nicht mehr aufrecht erhalten werden kann“. Wolff versuchte ebenfalls die Behauptung seines Lehrers über das extrazelluläre Abtöten der Vibrionen in der Bauchhöhle präparierter Tiere zu bestätigen.

Durch diese Befunde bestärkt, nahm Pfeiffer (68) beim internationalen Hygienekongress in Brüssel im Jahre 1903 das Wort, um von neuem seine Ansichten über das Pfeiffersche Phänomen mit Nachdruck zu wiederholen. So sagte er unter anderem: „Desgleichen ist bei durch Bouilloninjektion präparierten Tieren niemals von mir das Pfeiffersche Phänomen vermisst worden, auch wenn selbstverständlich alle von Metschnikoff angegebenen Kautelen aufs genaueste berück-

42*

sichtigt worden sind." Der Eindruck, den diese Behauptung erzeugt hatte, musste um so grösser sein, als ein anderer Immunitätsforscher, Max Gruber (36), in derselben Sektion des Kongresses seine Zustimmung Pfeiffer gegenüber äusserte. Deshalb konnte der Berichterstatter des Brüsseler Kongresses in der Deutschen medizinischen Wochenschrift (1903) die Meinung aussprechen, dass meine Theorie einen heftigen Schlag erhalten habe.

Nun habe ich meine noch im Jahre 1895 gemachten Angaben über das Pfeiffersche Phänomen auf zahlreiche Versuche gegründet. Ich konnte nicht nur selbst das Ausbleiben des extrazellulären Körnchenzerfalles der Vibrionen bei genügend vorbehandelten Meerschweinchen beobachten, sondern auch meinen zahlreichen Kollegen des Institut Pasteur genügend demonstrieren. Zwei von ihnen, Bordet (15) und Salimbeni (73), konnten daraufhin selbst meine Angaben bestätigen und Garnier (31) machte in meinem Laboratorium eine eigene Arbeit über diesen Gegenstand, welcher er mehrere photographische Aufnahmen zugab.

Trotz aller Mühe, die ich verwendet habe, um meine Gegner von der Richtigkeit meiner tatsächlichen Angaben zu überzeugen, blieben dieselben bei ihrer Meinung bestehen. Selbst mein Vorschlag, durch gemeinschaftliche Arbeit die Streitfrage zu lösen, wurde von meinen Widersachern nicht angenommen.

So stand die Sache, als fast zehn Jahre nach meiner ersten Veröffentlichung eine neue Arbeit erschien, welche der Polemik das Ende brachte. Bereits durch eine Reihe sorgfältiger Arbeiten bekannt, liess im Jahre 1905 Bail (4—8), aus dem hygienischen Institute von Hüppe, eine längere Untersuchungsreihe über Typhus- und Choleraimmunität publizieren. Unter anderem stellte er mehrere Experimente über das Pfeiffersche Phänomen an, wobei er verschiedene, zum Teil neue Kunstgriffe einführte. Die besten Resultate bekam Bail, als er seine Meerschweinchen am ersten Tage mit Aleuronat intraperitoneal behandelte und am folgenden Tage eine Einspritzung von Aleuronat und spezifischem Serum machte, worauf er erst am dritten Versuchstage lebende Choleravibrionen in die Bauchhöhle einspritzte. Unter solchen Bedingungen wurden diese Bakterien unbeweglich, verloren aber ihre Vibrionengestalt nicht in der extrazellulären Exsudatflüssigkeit bis 50 Minuten nach der Einspritzung, wo nur wenig freie Vibrionen übrig blieben.

Nach der genaueren Schilderung seiner Befunde sagt Bail zum Schluss: „Die erwähnten Versuche bilden, allerdings auf dem Umwege einer recht verwickelten und in Einzelheiten abweichenden Versuchsanordnung, eine volle Bestätigung des Metschnikoffschen Versuches."

Es versteht sich von selbst, dass neben dem Bestehenbleiben normal aussehender Vibrionen in der Peritonealflüssigkeit eine ausserordentlich starke Phagozytose nach ganz kurzer Frist auftrat, wobei die intraphagozytären Vibrionen eine ausgesprochene Körnchenmetamorphose erlitten.

Obwohl seit dem Erscheinen der Arbeit von Bail bereits über ein Jahr verflossen ist, so erfolgte bis jetzt noch keine Entgegnung weder von seiten Pfeiffers noch von derjenigen seiner Schüler und Anhänger.

Der Widerspruch in bezug auf das Schicksal der Vibrionen an anderen Stellen des Körpers ist nie so scharf gewesen als in betreff des intraperitonealen Pfeifferschen Phänomens. Pfeiffer selbst gab zu, dass der Körnchenzerfall der Vibrionen im subkutanen Gewebe verspätet auftritt und nie eine so starke Entwickelung erreicht, wie in der Bauchhöhle. Das von mir festgestellte Fehlen dieses Zerfalles in der vorderen Augenkammer ist sogar von meinen Gegnern bestätigt worden.

Auch in bezug auf das Verhalten der Vibrionen im Blutkreislaufe ist keine Differenz des tatsächlichen Befundes zutage getreten. Nachdem Bordet (14) gesehen hatte, dass Choleravibrionen, in Blutgefässe immunisierter Meerschweinchen eingeführt, dort ihre Vibrionenform behalten und sich nicht in Körnchen verwandeln, konnte Levaditi (51) diese Tatsache bestätigen und weiter verfolgen. Auf dem erwähnten Brüsseler Kongresse demonstrierte ich Präparate von Levaditi, auf welchen man deutlich in ihrer Vibrionenform vollkommen erhaltene extrazelluläre, neben anderen, in Leukozyten eingeschlossenen und zum Teil in Körnchen zerfallenen Cholerabakterien sehen konnte. Ich glaubte durch diese Demonstration den besten Beweis für die Richtigkeit meiner Ansichten über die Bedeutung des Pfeifferschen Phänomens geliefert zu haben. Meine Gegner wollten sich aber doch nicht überzeugen lassen, indem sie ihre abweichenden Angaben über den Körnchenzerfall in der Bauchhöhle als Argument anführten.

Nach der gegenwärtigen Sachlage zu urteilen, muss man zugeben, dass der extrazelluläre Körnchenzerfall der Vibrionen nur dann stattfindet, wenn diese Bakterien an einen Ort gelangen, wo Phagozyten bereits präexistieren und wo sie Beschädigungen erleiden. Ich habe die Ansicht ausgesprochen, dass dabei bakterienwidrige Stoffe aus Phagozyten in die umgebende Flüssigkeit gelangen, wobei Leukozytenzytase die extrazelluläre Verwandlung der Vibrionen in Körnchen erzeugt. Dagegen sind verschiedene Einwände gemacht worden. So ist von M. Gruber und einigen anderen Forschern hervorgehoben worden, dass es in der normalen Bauchhöhle der Meerschweinchen keine präexistierenden polymorphkernigen Leukozyten gibt, welchen man die

Produktion der körnchenbildenden Zytase (Mikrozytase) zuschreiben könnte. Darauf ist zu erwidern, dass es im normalen Peritoneum von Meerschweinchen genug eosinophile Leukozyten gibt, welche sicherlich als Mikrophagen wirken und als solche wohl imstande sind, eine Mikrozytase abzugeben. Aschoff (3) hat gegen meine Annahme des leukozytären Ursprungs des Stoffe, welche die Körnchentransformation der Vibrionen erzeugen, die Tatsache angeführt, dass Leukozyten zerfallen, auch wenn Choleravibrionen allein in die Bauchhöhle normaler Meerschweinchen eingeführt werden. Trotzdem verwandeln sich diese Bakterien nicht in Körnchen, falls kein spezifisches Serum zugefügt wurde. Diese an sich ganz richtige Tatsache erklärt sich aber ohne alle Mühe dadurch, dass die geringe Menge von Zytase (Komplement), welche die geschädigten Leukozyten der Peritonealhöhle abgeben, nur dann imstande ist, die Vibrionen in Körnchen zu verwandeln, wenn sie vorher vom Fixator (Ambozeptor) beeinflusst wurden.

Die Analyse des Pfeifferschen Phänomens verhindert somit keineswegs die Annahme, dass bakterizide Stoffe der Körperflüssigkeit in letzter Instanz von Phagozyten abstammen.

Da wir bereits in unserem ersten Bericht in diesen „Ergebnissen" die Frage über den phagozytären Ursprung bakterienwidriger Stoffe behandelt haben, so brauchen wir hier nur weniges darüber hinzuzufügen.

Dieses Problem gehört ganz entschieden zu den schwierigsten in der Lehre über die bakteriziden Substanzen. Es ist deshalb nicht zu verwundern, dass die Ansichten über ihre Abstammung noch sehr geteilt sind. Mehrere Forscher, unter denen H. Buchner, Denys, Bordet zu nennen sind, kamen alle unabhängig voneinander zum Schluss, dass Leukozyten als Quelle der Alexine zu betrachten sind. Ihre Angaben sind dann von anderen Forschern bestätigt worden, wobei namentlich die Untersuchungen von Gengou (32) besonders hervorzuheben sind. Es schien somit allgemein angenommen, dass bakterizide Substanzen des Blutserums leukozytären Ursprungs sind. Nun kamen aber von mehreren Seiten gegenteilige Angaben. So äusserte sich Pfeiffer mit seinen Schülern ganz entschieden gegen die herrschende Theorie. Aus seinem Laboratorium erschienen mehrere Arbeiten von Moxter (64, 65), in welchen dieser zu früh verstorbene Forscher den Nachweis zu liefern suchte, dass die leukozytären Exsudate bei weitem schwächer bakterizid als Blutsera derselben Tiere sind.

Dieser negative Standpunkt konnte aber nicht länger festgehalten werden und Pfeiffer selbst musste auf dem Brüsseler Kongress im Jahre 1903 das Zugeständnis machen, dass Leukozyten doch zu den Komplementbildnern zu rechnen sind. Er wurde durch den Befund von

A. Wassermann (84) beeinflusst, dass durch Vorbehandlung der Tiere mit gewaschenen Leukozyten ein antikomplementäres Serum erhalten werden kann. Pfeiffer glaubt jedoch nicht, dass alle Komplemente von Leukozyten abstammen, sondern hält für „viel wahrscheinlicher die Annahme, dass sehr verschiedene Zellenarten des Organismus bei der Entstehung und Abstossung der Komplemente in die Blutbahn beteiligt sind“. Nun muss dagegen betont werden, dass, während es gelungen ist, Komplemente aus Leukozyten darzustellen, derselbe Beweis nicht für andere Organe erbracht werden konnte. Es ist vielmehr beobachtet worden, dass Organextrakte nicht nur keine bakterizide Wirkung ausüben, sondern sogar die Abtötung der Bakterien durch Körpersäfte verhindern.

Das Problem der Beziehungen der Leukozyten zu bakteriziden Substanzen ist in der letzteren Zeit von Pettersson (67) in Stockholm genau untersucht worden. Er glaubt, dass diese Zellen als Quelle von Komplementen dienen, nimmt aber auf der anderen Seite an, dass sie in viel grösserem Masse Bildner von anderen bakteriziden Stoffen sind, welche sich wesentlich von Komplementen unterscheiden. So glaubt er, dass, während diese letzteren Substanzen bei einigen Krankheiten (wie Cholera- und Typhusinfektionen) die Hauptrolle spielen, bei anderen bakteriellen Krankheiten (wie Milzbrand und Proteusinfektion) die Leukozytenstoffe nichtkomplementärer Natur als Hauptwaffen des Organismus gegen Bakterien wirken. Pettersson ist zu diesem Schlusse durch die Ermittelung gekommen, dass das Blutserum mehrerer Tierarten stark bakterizid auf Choleravibrionen und Typhusbazillen wirkt, während es Milzbrand- und Proteusbazillen vollkommen unbeeinflusst lässt; ferner, dass Leukozytenextrakte auf die erstgenannten Bakterien keinen tödlichen Einfluss ausüben, während sie letztgenannte zwei Bazillenarten stark abtöten. Pettersson gründet seine Ansichten zu ausschliesslich auf Resultate seiner Untersuchungen in vitro. So glaubt er für Meerschweinchen „einwandsfrei nachgewiesen zu haben, dass die Leukozyten keine nennenswerte Menge auf den Choleravibrio und Typhusbacillus wirkender keimtötender Stoffe enthalten“. Tatsache ist aber nur, dass solche Substanzen von ihm in Leukozytenextrakten nicht nachgewiesen werden konnten, nicht aber, dass sie in Wirklichkeit nicht existieren. Wenn man Peritonealexsudate von mit Choleravibrionen geimpften Meerschweinchen untersucht, so findet man sehr oft vollgefressene Leukozyten, welche in ihrem Leibe lebend aufgenommene Vibrionen ganz sicher abtöten. Es lässt sich ohne Mühe die ganze Reihe Übergangsstadien zwischen lebenden und toten Vibrionen sowohl unter dem Mikroskop als auch kulturell darstellen. Vibrionentötende Substanzen sind also ganz unzweifelhaft in den Leukozyten von Meerschweinchen ent-

halten. Nun aber werden diese Stoffe wahrscheinlich durch andere aus Leukozyten stammenden Substanzen verdeckt und ihrer bakterientötenden Wirkung beraubt. Es kann hier etwas Ähnliches stattfinden als beim Inaktivieren bakterizider Sera durch Organemulsionen.

Eine andere Frage ist die über die Identität aller bakteriziden Leukozytenstoffe mit den Komplementen der Blutsera. H. Buchner und mehrere andere Forscher haben sich in dieser Beziehung bejahend ausgesprochen, während Schattenfroh (75) und Pettersson entgegengesetzter Ansicht sind. Der letztere stützt sich in seiner Anschauung besonders auf die Tatsachen, dass „die Leukozytenstoffe öfters weit hitzebeständiger sind als die Serumalexine“ und dass „die Leukozytenstoffe unter normalen Verhältnissen von den lebenden Zellen nicht oder nur spurenweise zum flüssigen Teil des Blutes abgegeben werden“, „die Komplemente der Serumbakteriolysine dagegen entweder normal von den Zellen sezerniert werden oder genügen nur unbedeutende Reize bezw. Schädigungen der Zellen, um ein Austreten ins flüssige Medium hervorzurufen“. Nun ist der letztere Satz durch das oben hervorgehobene Ausbleiben des Körnchenzerfalls der Choleravibrionen im Blutplasma immunisierter Meerschweinchen widerlegt. Die grössere Hitzebeständigkeit einiger bakteriziden Leukozytenstoffe ist wahrscheinlich durch die verschiedene Zusammensetzung der Leukozytenemulsionen resp. der Blutsera zu erklären. Neue Untersuchungen müssen angestellt werden zur definitiven Lösung dieser wichtigen Frage.

Einfacher liegen die Verhältnisse in bezug auf die Abstammung der Fixatoren (Ambozeptoren). Die bekannten Untersuchungen von Pfeiffer und Marx (71) auf der einen, von A. Wassermann und Takaki (83) auf der anderen Seite haben den Nachweis geliefert, dass blutbildende Organe, wie Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark, nach einer Behandlung der Tiere mit Cholera- resp. Typhusbakterien mit entsprechenden spezifischen Ambozeptoren zu einer Zeit beladen sind, wo solche im Blutserum noch gänzlich vermisst werden. Auf der anderen Seite haben sie konstatiert, dass solche Organe wie Gehirn, verlängertes Mark, Rückenmark, Speicheldrüsen, Nieren, Nebennieren, Leber, Thymus, Ovarien und Muskeln anfangs weniger Ambozeptoren enthalten als das Serum. Deutsch-Detre (26) für Typhusbazillen und Castellani (21) für Dysenteriebazillen konnten der Hauptsache nach die Resultate ihrer Vorgänger bestätigen. In neuester Zeit hat Levaditi (33) nachgewiesen, dass bei gegen die Hühnerspirillose immunisierten Tieren ausser der Milz, dem Knochenmarke und den Lymphdrüsen noch das mit Leukozyten stark beladene Epiploon eine Quelle vom Fixator bilden. Aus diesen Ergebnissen habe ich die Schlussfolgerung gezogen, dass es Phagozyten sind, welche Ambozeptoren bilden und in die Blutflüssigkeit

ausscheiden, eine Ansicht, welche von Pfeiffer (68) und seinem Schüler Friedberger (30) nicht geteilt wird. Auf dem schon mehrfach erwähnten Brüsseler Kongress hat Pfeiffer seine Einwände folgendermassen formuliert: „Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark sind für M. immer nur die phagozytären Organe; es wird dabei aber nicht berücksichtigt, dass diesen selben Organen auch noch andere wichtige Funktionen obliegen, dass dort, um ein Beispiel anzuführen, die roten Blutkörperchen entstehen, dass ferner wohl auch das Blutplasma, wenigstens zum Teil, dort gebildet wird.“ Nun werden Ambozeptoren in allen drei von Pfeiffer erwähnten Organen gebildet, während rote Blutkörperchen im Knochenmark und in der Milz entstehen. Dagegen bilden sich weisse Blutkörperchen auch in den Lymphdrüsen, welche zu den Quellen der Ambozeptoren gehören. Was das Blutplasma betrifft, welches in blutbildenden Organen zum Teil gebildet wird, so ist dasselbe als kein selbständiger Teil, sondern als ein Sekret zelliger Elemente zu betrachten. Von diesen letzteren sind nur weisse Blutkörperchen, folglich Phagozyten, die einzigen konstanten Bestandteile blutbildender Organe. Ich habe schon früher die Vermutung geäussert, dass es nicht die eigentlichen Zellen dieser Organe sind, welche Ambozeptoren produzieren, sondern dass diese Funktion eingewanderten Leukozyten obliegt, welche nach einer Behandlung der Tiere mit Bakterien sich derselben bemächtigen und in die blutbildenden Organe transportieren. Die neueren Ergebnisse von A. Wassermann und Citron (85, 86) können zur Stütze dieser Hypothese zugezogen werden.

Diese Forscher spritzten lebende Typhusbazillen in parallelen Versuchen in das Blut, in die Pleura- resp. in die Peritonealhöhle der Kaninchen. Darauf suchten sie den spezifischen Ambozeptor im Blutserum, im Pleura- und Peritonealexsudat ihrer Tiere. Es stellte sich in mehreren Versuchen heraus, dass bei in die Pleura und in das Peritoneum infizierten Kaninchen der Typhusambozeptor viel reichlicher in lokalen (Pleura- und Peritoneal-) Exsudaten als im Blutserum enthalten war; dagegen erwies sich bei Tieren, welche Typhusbazillen in die Blutbahn bekamen, das Blutserum stets viel reicher an Ambozeptoren als Exsudate.

Aus ihren Versuchen ziehen Wassermann und Citron den Schluss, „dass diejenigen Zellen, welche imstande sind, zuerst und in genügendem Masse die spezifischen Stoffe der Typhusbazillen an sich zu binden, Antikörper produzieren können, und dass daher Milz, Knochenmark und Lymphdrüsensystem nicht das ausschliessliche Privileg für diese Funktion, wenigstens bei Typhus, haben“. Da es vollkommen gesichert ist, dass die Einspritzung der Bakterien in die Pleura- und Peritonealhöhle binnen kurzem eine starke lokale Entzündung

hervorruft, welche von einer massenhaften Zuwanderung der Leukozyten begleitet ist, ferner, dass diese Leukozyten die Bakterien aufnehmen und verdauen und sich an die Pleura und an Epiploon anhaften, so ist der Schluss berechtigt, dass diese lokale Bildung der Ambozeptoren gerade von an diesen Orten angenommenen Leukozyten bewerkstelligt wird. Wassermann und Citron geben selbst zu, dass Leukozyten „unzweifelhaft“ solche Stoffe „produzieren können“, glauben aber dabei an eine starke Beteiligung der Bindegewebszellen, besonders der Endothelien. Zur Stütze dieser Annahme haben diese Forscher Versuche angestellt in der Absicht, „die immunitätsauslösenden Stoffe der Typhusbazillen zu zwingen, sich an die Bindegewebszellen zu binden“. Zu diesem Zweck injizierten sie abgetötete Typhusbazillen unter die Ohrenhaut der Kaninchen, worauf sie das Ohr während zwei Stunden mit einem Gummischlauch banden. Durch komplizierte Ermittelungen sind sie zu dem Resultat gekommen, dass das geimpfte Ohr wirklich ein lokaler Herd der Ambozeptorenbildung geworden war. Es steht aber gar nicht fest, dass dabei Bindegewebszellen der Haut wirklich teilgenommen haben. Es musste sich sofort nach der Entfernung des Gummischlauches eine starke Entzündung am geimpften Ohre gebildet haben; die eingewanderten Leukozyten mussten dann die Bazillenleiber aufgenommen und verdaut haben und es ist nicht einzusehen, warum diese Phagozyten nicht als Ambozeptorbildner eine grosse Rolle gespielt haben sollten. Die von Wassermann und Citron festgestellte Tatsache, dass Pleuraexsudate solcher Tiere, welche Typhusbazillen in die Blutbahn bekommen, weit geringere Mengen Ambozeptoren als das Blutserum enthalten, spricht natürlich nicht gegen die Produktion dieser Antikörper durch Leukozyten. Denn in diesem Falle sind die in die Pleura zugewanderten Leukozyten nicht dieselben, welche Bazillen auffingen und sich daraufhin hauptsächlich in der Milz angesiedelt hatten. Die Leukozyten, die am meisten an der Ambozeptorenbildung teilnehmen, sind höchst wahrscheinlich diejenigen, welche in unmittelbaren Kontakt mit eingeführten Bakterien gelangen.

Obwohl für weitere Forschungen noch viele Fragen der definitiven Lösung harren, so kann man jetzt schon annehmen, dass die extrazelluläre Abtötung der Mikrobien im immunen Organismus nicht als allgemeine Regel, sondern nur in bestimmten Fällen zu beobachten ist. Und auch in diesen Fällen handelt es sich um Wirkung phagozytärer Substanzen, welche nach Schädigung ihrer Bildner in die Körperflüssigkeiten gelangen. Es sind nur wenige Bakterienarten, welche unter solchen Bedingungen extrazellulär abgetötet werden können. Bei weitem die meisten überstehen die Wirkung der Körpersäfte und werden erst intraphagozytär abgetötet. Die Substanzen, welche in Körpersäften bak-

terizid wirken, sind höchst wahrscheinlich dieselben, welche im Innern der Phagozyten enthalten sind. Ob es noch besondere, streng intrazelluläre bakterizide Leukozytenstoffe gibt, welche sich merklich von Zytasen und Fixatoren unterscheiden, ist eine Frage, welche weiterer Forschungen bedarf.

IV.

Wie wir bereits im ersten Kapitel hervorgehoben haben, hat M. Gruber bald nach dem Erscheinen der ersten Arbeit von Bordet über die Mitwirkung der Alexine und der sensibilisierenden Substanzen die Ansicht ausgesprochen, dass die Abtötung der Bakterien durch Alexine von ihrem Zusammenballen eingeleitet wird, wobei besondere Stoffe ins Werk treten. Nach Gruber sollten diese Agglutinine identisch mit sensibilisierenden Substanzen von Bordet sein und eine aufquellende Wirkung auf Bakterienmembranen ausüben. In der Folge hat Gruber selbst diese Theorie zu stützen gesucht und spezielle Arbeiten durch seine Schüler, namentlich durch Trumpf (78), machen lassen. Wenige Forscher, unter welchen besonders Baumgarten (10) zu nennen ist, haben sich der Agglutinationstheorie Grubers angeschlossen.

Nun aber lange vor den ersten Arbeiten von Gruber und Durham über die Agglunation der Bakterien, habe ich die Beziehungen dieser Erscheinungen zur Immunität in meinen Studien berührt. Nach dem Feststellen, dass einige Bakterien in entsprechenden Immunseris zu lange Fäden resp. Ketten auswachsen, habe ich die Frage aufgeworfen, ob dieses von der Norm abweichende Wachstum eine Bedeutung für die Immunität hat. Das bald darauf erfolgte Auffinden von antiinfektiösem spezifischen Blutserum gegen die Schweinekrankheit von Gentilly (58), in welchem die Kokkobazillen normal wachsen, trotzdem das Serum ein ausgesprochenes präventives Vermögen besitzt, überzeugten mich davon, dass die Agglutination keineswegs eine notwendige Vorbedingung der Immunität darstellen kann. Eine Reihe später festgestellter Tatsachen kam zur Stütze dieser Auffassung. So haben Pfeiffer und Kolle (70), sowie Pfeiffer allein (68) und sein Schüler Mertens (55) eine ganze Anzahl Angaben publiziert, welche beweisen, dass es Blutsera gibt, welche stark agglutinieren ohne entsprechend präventiv zu sein und dass andere Sera existieren, welche trotz eines reichen Gehaltes an Ambozeptoren doch wenig oder kaum agglutinieren.

Andere Forscher, unter welchen ich nur Gheorgiewsky (33) und A. Wassermann (84) hier nennen will, haben ähnliche Tatsachen gesammelt. In neuerer Zeit ist es sogar gelungen, durch besondere

Behandlung von Bakterienkulturen mit ihrer Hilfe entweder ambozeptorenhaltige oder agglutinierende Sera zu erhalten.

Eine ganze Summe genau festgestellter Ergebnisse hat schliesslich zur Überzeugung geführt, dass Agglutinine von Ambozeptoren tatsächlich verschieden sind und dass die ersteren in den Immunitätserscheinungen keine nennenswerte Bedeutung haben. Auch M. Gruber (36) selbst hat sich auf dem Brüsseler Kongresse im Jahre 1903 in diesem Sinne ausgesprochen und seine Theorie definitiv aufgegeben. Aus diesem Grunde wird es uns gestattet auf eine weitere Analyse derselben hier zu verzichten.

V.

Als ich vor vierzehn Jahren ein Serum entdeckte, welches, ohne bakterizid oder antitoxisch zu sein, doch eine ausgesprochene präventive Wirkung ausübt, habe ich die Vermutung ausgesprochen, dass dasselbe auf Phagozyten einen stimulierenden Einfluss ausübt. Ich nannte deshalb „Stimuline" die mutmasslichen Substanzen, welche in solchen Blutsera zur Wirksamkeit gelangen.

Seit dieser Zeitperiode hat man versucht die Existenz der Stimuline tatsächlich nachzuweisen, zu welchem Zweck die neuesten Errungenschaften der Immunitätslehre zu Rate gezogen wurden. Seitdem man die sensibilisierenden Substanzen (Ambozeptoren, Fixatoren) kennen gelernt hat, musste man annehmen, dass sie es sind, welche in solchen Blutsera wirken, welche weder bakterizid noch antitoxisch sind. Bakterien, welche mit Fixatoren beladen sind, bleiben am Leben, sind vermehrungs- und infektionsfähig und erleiden doch Veränderungen, welche ihr Abtöten sehr erleichtern, da sie für Zytasenwirkung besonders empfänglich werden. So ist man zur Ansicht gekommen, dass viele der sogenannten „bakteriziden" oder „bakteriolytischen" Sera, welche in Wirklichkeit keine Bakterien abtöten, sondern ihnen einen guten Nährboden darstellen, nur „sensibilisierende" Sera darstellen. Nachdem diese Anschauung sich ziemlich verallgemeinert hatte, bemerkte man, dass Blutsera existieren, welche sehr wenig oder gar keine Fixatoren enthalten und welche doch stark schützend wirken. So ist man allmählich zur Vermutung gelangt, dass es ausser Fixatoren und Alexinen noch andere bakterienwidrige Bestandteile der Körperflüssigkeiten gibt. In dieser Beziehung sind besonders die Antistreptokokkensera merkwürdig. Aronson (1) hat Sera beschrieben, welche gegenüber Streptokokken eine sehr entschiedene Schutzwirkung ausüben, ohe bakterizid zu sein und sogar ohne Fixatoren zu enthalten. Besredka (13) hat daraufhin solche Sera untersucht und da es ihm unmöglich war ihre

Rolle auf irgend eine auf Streptokokken gerichtete Wirkung zu beziehen, so kam er auch zur Vermutung eines stimulierenden Einflusses auf Leukozyten.

In letzter Zeit ist diese Stimulinenfrage von Leishmann (50) untersucht worden und obwohl er zur Aufnahme auf Leukozyten erregend wirkender Substanzen in Körperflüssigkeiten neigt, so gesteht er doch selbst zu, dass der strikte Beweis von ihm noch nicht erbracht werden konnte.

Während mehrere Versuche, die Existenz der Stimuline streng zu beweisen, zu keinem sicheren Resultate geführt haben, konnte man im Laufe letzterer Jahre eine Reihe Tatsachen feststellen, welche gegen eine solche Annahme sprechen. Hier sind in erster Linie die sog. Opsonine zu nennen. Unter diesem Namen hat Wright (95) Substanzen beschrieben, welche er in gemeinschaftlicher Arbeit mit Douglas im Blutserum normaler Tiere und Menschen aufgefunden hat. Die Rolle der Opsonine besteht in einer Aktivierung der Phagozytose. Wenn man gewaschene Leukozyten und Bakterien mit einem solchen opsoninhaltigen Serum in Berührung bringt, so erfolgt die intrazelluläre Aufnahme viel rascher als in Flüssigkeiten, welche der Opsonine entbehren. Da diese Substanzen durch Erhitzen auf 60°, sogar bei 56° zerstört werden, so lässt sich der parallele Versuch mit Leichtigkeit ausführen, wenn man Leukozyten und Bakterien einerseits in normales nicht erhitztes und andererseits in erhitztes Serum einführt. Bis auf einige Ausnahmefälle findet die Phagozytose viel stärker im ersteren Gemische statt.

Eine solche Förderung der phagozytären Bakterienaufnahme konnte leicht als ein Beweis für die Existenz der Stimuline aufgefasst werden. Durch direkte Versuche haben sich aber Wright und Douglas überzeugt, dass dem nicht so ist. Wenn man Leukozyten mit normalem unerhitzten Serum in Zusammenhang bringt und daraufhin die Leukozyten durch Zentrifugieren und Waschen isoliert, so erweisen sie sich ebenso unfähig rasch Bakterien aufzufressen wie Leukozyten, welche in keiner Beziehung zum Serum sich befanden. Wenn man aber statt Leukozyten das normale Serum auf Bakterien einwirken lässt und dann die Mikrobien isoliert, so werden sie von Leukozyten viel schneller aufgenommen als Bakterien, welche dem Einfluss des Serums nicht unterworfen waren. Es geht daraus hervor, dass Opsonine, unfähig auf Leukozyten sich zu fixieren, mit Leichtigkeit in Verbindung mit Bakterien treten. Diese Eigenschaft der Opsonine erinnert so sehr an Fixatoren (Ambozeptoren, sensibilisierende Substanzen), dass von mehreren Seiten die Ansicht ausgesprochen wurde, dass Opsonine nichts anderes sind als Fixatoren der normalen Blutsera. Dagegen konnte

eingewendet werden, dass Fixatoren viel hitzebeständiger sind, als Opsonine, welche sich in dieser Beziehung wie Cytasen verhalten.

Den Opsoninen nahestehende, wenn nicht identische Substanzen, sind in den Immunsera von Neufeld und Rimpau (68) unter dem Namen bakteriotroper Substanzen beschrieben worden. Solche fanden sie namentlich im Blutserum von Tieren, welche mit Streptokokken und Pneumokokken mehrmals behandelt waren. Die Wirkung der Antistreptokokkensera, welche wie wir früher betont haben, weder bakterizid noch fixatorenhaltig und welche trotzdem stark präventiv sind, würde dadurch erklärlich sein, dass sie bakteriotrop oder opsinisch wirken, d. h. die Phagozytose ganz besonders erleichtern.

Die Tatsachen, welche zur Begründung dieser Ansichten geführt haben, sind von Bulloch und Alkin (18), Hektoen und Rüdiger (39), Dean (24), M. Gruber und Futaki (37) bestätigt worden und müssen als feststehend angenommen werden. Nun fragt es sich, ob die Opsonine normaler Sera mit bakteriotropen Substanzen der Immunsera identisch sind und ob beide nichts anders repräsentieren als Fixatoren, welche regelmässig in verschiedensten Körperflüssigkeiten enthalten sind.

Dean (24) hat sich bemüht in einer sehr sorgfältigen Arbeit auf diese Fragen Antwort zu geben. Er hat in Übereinstimmung mit Wright und Douglas gefunden, dass wenn man zu einer kleinen Menge während 15 Minuten auf 60° erhitzten Serums etwas Bakterien und Leukozyten zusetzt, die Phagozytose nur spät und mühsam erfolgt. Daraus kann aber keineswegs geschlossen werden, dass das Opsonin durch eine solche Erhitzung vollständig zerstört wird. Als Dean eine andere Methode anwendete, welche darin bestand, dass man eine abgemessene Menge Mikrobenemulsion zu einer bestimmten Menge auf 60° erhitzten Serums hinzufügte und daraufhin die Bakterien durch Zentrifugation und Waschen isolierte, so erwies sich, dass die letzteren mit Leichtigkeit von Phagozyten aufgenommen wurden. Aus diesen für sehr verschiedene Normalsera festgestellten Resultaten zieht Dean die Schlussfolgerung, dass ein 20 Minuten dauerndes Erhitzen auf 60° nur eine teilweise Zerstörung der Opsonine bewirkt. „Der Verlust ist bei Seren, die wie normales Serum nur eine verhältnismässig geringe Menge des Körpers enthalten, so gross, dass bei einer Methode, bei der nur sehr kleine Mengen verwendet werden, die Erkennung und Abschätzung des Körpers unmöglich ist.“ Andererseits, bei Anwendung grösserer Mengen der Opsonine, kann man sich leicht von der Hitzebeständigkeit dieser Körper überzeugen.

Ähnliche Resultate bekam Dean auch mit dem Blutserum immunisierter Tiere, so dass der von mehreren Forschern hervorgehobene

Unterschied in der Hitzebeständigkeit der opsonisch wirkenden Normal- und Immunsera in Wirklichkeit nicht existiert.

In einer besonderen Reihe von Versuchen hat Dean nachgewiesen, dass mit opsonischen Substanzen der Immunsera gesättigte Bakterien das Opsonin der Normalsera unberührt lassen wie andererseits Bakterien, welche diese letztere Substanz aufgenommen haben, unfähig bleiben die opsonischen oder bakteriotropen Körper der Immunsera zu fixieren. Dean sieht in diesen Tatsachen einen neuen Beweis für die Identität der Opsonine der Normalsera, d. h. der Opsonine von Wright mit bakteriotropen Substanzen der Immunsera von Neufeld und Rimpau.

Trotzdem eine ganze Anzahl genau festgestellter Tatsachen darauf hindeuten, dass Opsonine, resp. die bakteriotropen Substanzen nichts anderes sind als Fixatoren, eine Meinung, für welche sich auch Wright in einer mündlichen Mitteilung ausgesprochen hat, gibt es noch einige Forscher, welche das Gegenteil behaupten. So hat neulich Hektoen (38) in einer Arbeit über die opsonische Wirkung des Blutserums gegenüber Milzbrandbazillen, nachzuweisen versucht, dass Opsonine von Fixatoren verschieden sind und dass beiderlei Substanzen sich voneinander trennen lassen. Nun ist es sehr schwierig gerade für diese Bakterien die Frage zu lösen, da Leukozyten bekanntlich eine grosse Neigung haben Milzbrandbazillen auch ohne jegliche Beteiligung der Opsonine aufzunehmen.

Einige Forscher, unter welchen besonders Bulloch und M. Gruber zu nennen sind, haben die Meinung ausgesprochen, dass Mikroben nur dann von Phagozyten aufgefressen werden, wenn sie vorher Opsonine aus Körperflüssigkeiten fixiert haben. Wright geht aber nicht so weit in dieser Richtung. Unter dem Namen „spontane Phagozytose“ hat er solche Fälle beschrieben, wo die Aufnahme der Bakterien von abgewaschenen und in physiologischer Kochsalzlösung suspendierten Leukozyten in reichlicher Menge erfolgt. Er hat sogar solche Fälle beobachtet (z. B. bei Diphtheriebazillen), wo die Phagozytose ohne Einwirkung der Opsonine rascher erfolgte, als unter dem Einflusse des opsoninhaltigen Serums.

Angesichts der Wichtigkeit der Frage über die Rolle der Opsonine, hat Dr. Löhlein in meinem Laboratorium eine grosse Reihe Versuche über dieselbe angestellt. Er konnte seinerseits die hauptsächlichen Angaben von Wright und Douglas bestätigen und fügte ihnen neue Ergebnisse hinzu. Löhlein setzte zu Milzbrandbazillen gleiche Mengen Normalserum mehrerer Tierarten: Ratte, Meerschweinchen, Taube, Kaninchen und Maus. Vierzig Minuten später tat er dazu dieselbe Menge von gewaschenen Leukozyten von Meerschweinchen. Als Kontrolle bereitete er Mischungen von gleichen Quantitäten Milzbrandbazillen und Leukozyten, in welchen aber das Blutserum durch physiologische Kochsalz-

lösung ersetzt wurde. Entsprechend den Resultaten von Wright und Douglas, erfolgte die Aufnahme der Bakterien in den Serumgemischen viel rascher während der ersten viertel und halben Stunde. Aber schon eine Stunde nach dem Beginn des Versuches zeigte sich die Phagozytose im Gemische mit physiologischer Kochsalzlösung in viel erheblicherem Grade. Noch eine Stunde später verwischten sich die Unterschiede in der Bazillenaufnahme der beiderlei Gemische gänzlich, so dass sie ebenso stark in Normalseren wie in der physiologischen Kochsalzlösung erfolgte.

Sollte die präparatorische, d. h. opsonische Wirkung eine fundamentale Rolle in der Immunität spielen, so müsste sie natürlicherweise am meisten in den Körperflüssigkeiten der resistentesten Tierarten ausgesprochen sein. In den Versuchen von Löhlein hat sich aber das Blutserum von Meerschweinchen, einer der für Milzbrand empfänglichsten Spezies, viel wirksamer erwiesen als das Serum von Tauben, deren Widerstandskraft viel grösser ist. Ein Parallelismus zwischen Immunität und opsonischer Wirkung liess sich in diesen Versuchen als allgemeine Regel nicht feststellen.

Oft erfolgte die Phagozytose in den Versuchen von Löhlein ebenso schnell in der physiologischen Kochsalzlösung als in den Normalseren, was noch deutlicher die untergeordnete Rolle der Opsonine beweist.

Es muss nicht ausser acht gelassen werden, dass Versuche über Opsonine mit Leukocyten angestellt werden, welche ausserhalb des Organismus sich in ungünstigen Lebensbedingungen befinden. Und es ist durchaus natürlich, dass sie in einem ihnen passenderen Medium, wie das Blutserum, besser wirken als in einem erhitzten Serum oder gar in der physiologischen Kochsalzlösung. Um ihre phagozytäre Tätigkeit in diesen letzteren Medien auszuüben ist es den Leukozyten von grossem Vorteil bereits durch Opsonine präparierte Bakterien vor sich zu haben. Aber daraus über die Verhältnisse im lebenden Organismus zu schliessen, haben wir einstweilen keinen Grund.

Die Opsoninversuche haben mehrere Forscher veranlasst die Hypothese einer Stimulinwirkung auf Phagozyten gänzlich zu verwerfen. Es scheint mir aber noch verfrüht ein definitives Urteil darüber zu geben. Es ist ja hinreichend bekannt, dass die Einspritzung verschiedenartiger Substanzen, unter welchen auch das Blutserum normaler Tiere zu nennen ist, eine starke Ansammlung von Leukozyten hervorruft. In solchen Fällen müssen diese Zellen einen starken Reiz empfinden und zur Auswanderung stimuliert werden. Warum sollten sie sich anders verhalten, wenn man bakterienhaltige Flüssigkeiten in Körperhöhlen einführt? In dieser Frage der Stimuline müssen noch viele neue Versuche angestellt werden, welche hoffentlich die definitive Lösung fördern werden.

Wenn man sich aber jetzt schon auf den Standpunkt stellt, dass Opsonine wirklich eine grosse präparatorische Bedeutung haben für die Phagozytose, so wird es leicht begreiflich sein, dass ihre Rolle für den Schutz des Organismus bei weitem geringer ist als diejenige der Phagozyten selbst. Die Opsonine, indem sie sich auf Bakterien fixieren, machen dieselben zugänglicher für ihre Aufnahme durch Phagozyten, stören aber sonst keineswegs ihre Funktionen. Trotz der Opsonine bleiben die Mikroorganismen am Leben und behalten ihre Reproduktionsfähigkeit und ihre Virulenz. Erst Phagozyten hindern die aufgenommenen Bakterien in ihrem Lebensgange. Den Sporen rauben sie ihre Keimfähigkeit; die vegetativen Formen von Mikrobien werden von ihnen abgetötet und gänzlich verdaut.

VI.

Die Humoraltheorien der Immunität glaubten lange an die grosse Rolle der Körperflüssigkeiten in der Abtötung von pathogenen Mikroorganismen. Eine überwältigende Menge von genau festgestellten Tatsachen hat aber definitiv nachgewiesen, dass im immunen Organismus nur wenige Mikrobien und diese nur unter besonderen Bedingungen abgetötet werden. Es hat sich ergeben, dass die sog. „bakteriziden Sera“ in den meisten Fällen gar nicht bakterizid sind. Man begnügte sich dann, die sensibilisierende oder schliesslich opsonische Rolle der Körperflüssigkeiten mit Nachdruck zu betonen, im vollkommenen Bewusstsein, dass diese Einflüsse bei weitem nicht die Bedeutung der mikrobientötenden Wirkung haben.

Nach der Entdeckung der Antitoxine durch Behring und Kitasato, wendete man sich in der Immunitätsfrage nach dieser Richtung in dem Glauben, dass der Organismus dadurch unempfänglich ist, dass die bakteriellen Toxine in ihm durch Antitoxine neutralisiert werden. Eine ganze Summe neuer Tatsachen machte eine solche Theorie unanwendbar. Es hat sich herausgestellt, dass natürlich gegen Infektionen immune Tiere sich durchaus keiner Widerstandsfähigkeit gegenüber entsprechenden Toxinen erfreuen und dass sogar in den Fällen einer natürlichen Immunität gegenüber diesen bakteriellen Produkten dieselbe nicht auf gelöste Antitoxine, sondern auf anderen gegen Toxine gerichteten Wirkungen beruht. Sogar in Fällen der erworbenen Immunität hat man oft beobachtet, dass die Widerstandsfähigkeit nicht parallel dem Antitoxingehalte der Körperflüssigkeiten ist. Alles das hat die Antitoxintheorie der Immunität wesentlich erschüttert.

In den letzten Jahren ist wieder ein neuer Versuch gemacht worden die Immunität gegenüber Infektionskrankheiten auf gewisse antitoxische

Wirkungen zurückzuführen. Nur handelt es sich hier nicht um Toxine und Antitoxine im gewöhnlichen Sinne, d. h. um bakterielle Produkte, welche eine allgemein giftige Wirkung auslösen, resp. um Antitoxine, welche diese Gifte neutralisieren, sondern um spezielle nur gegen Phagozyten gerichtete Toxine und um ebenso spezielle auf diese Phagozytentoxine neutralisierend wirkende Antitoxine. Die Theorie ist im Prager hygienischen Institute des Herrn Prof. Hüppe von Prof. Bail (4—8) ausgearbeitet worden; die Namen für die betreffenden Substanzen wurden aber der älteren Nomenklatur von Kruse entlehnt.

Dieser Theorie zufolge verteidigen sich die pathogenen Mikroorganismen gegenüber den Schutzkräften des Tier- resp. des Menschenkörpers durch Ausscheidung besonderer Substanzen, der sog. „Aggressine". Die Virulenz der Bakterien beruht nach Bail hauptsächlich in ihrem Vermögen solche Aggressine zu sezernieren. Da es Phagozyten sind, welche den Hauptschutz des Organismus gegen Infektionserreger ausmachen, so sind die Aggressine hauptsächlich gegen diese Zellenelemente gerichtet. Es sind Substanzen, welche Leukozyten in Entfernung halten, indem sie bei ihnen eine negative Chemotaxis auslösen. Deshalb findet man besonders starke aggressive Eigenschaften in Exsudaten und Transsudaten der Tiere, welche einer Infektion erliegen. Wenn man solche Flüssigkeiten zu schwach virulenten Bakterien oder zu einer gewöhnlich nicht tödlichen Dosis virulenter Bakterien zusetzt, so wird die natürliche Immunität der betreffenden Tiere aufgehoben und es entsteht dadurch eine tödliche Krankheit. Bail, sowie seine Mitarbeiter Weil (87—92), Kikuschi (41—44), Salus (74), haben bei einer grossen Reihe von Infektionen solche aggressiven Pleura- und Bauchhöhlenexsudate beschrieben.

Die näheren Eigenschaften der Aggressine sind noch nicht ermittelt worden; nur glaubt Bail, dass dieselben für den gesamten Organismus nicht giftig sind und nur eine ganz spezielle Wirkung auf Leukozyten haben. Soviel ich aus der Lektüre der zahlreichen Arbeiten dieses Forschers erschliessen konnte, unterscheidet Bail echte Aggressine sogar von solchen Toxinen, welche eine spezielle deletäre Wirkung auf Leukozyten haben. So ist sein Staphylokokkenaggressin nicht mit dem Leukozidin von van de Velde (79) identisch, welches die Leukozyten abtötet.

Die Aggressine geben den Infektionserregern die Möglichkeit, sich im Organismus unbeschränkt zu vermehren. Man soll aber nicht glauben, dass dies nur dadurch geschieht, dass Leukozyten, in grosser Entfernung gehalten, in ihrer phagozytären Tätigkeit verhindert sind.

Gegen die Schutzeinrichtungen des Organismus wirkend, sind die Aggressine imstande, auch den immunisierenden Einfluss bakterizider Sera aufzuheben. Auf der anderen Seite kann man durch Vorbehand-

lung der Tiere mit aggressinhaltigen Flüssigkeiten eine Immunität erzeugen, „die sich von der bakteriziden Immunität wesentlich unterscheidet".

Bail legt ein besonderes Gewicht auf diesen Unterschied und stützt sich dabei auf Fälle, wo immune Tiere keine bakterientötenden Eigenschaften der Körperflüssigkeiten erwerben, dabei aber stark resistent bleiben. Auch wird mit Nachdruck auf heftige Infektionen hingewiesen, wie z. B. Milzbrand oder Hühnercholera, wo mit Bakterien ein genügender Schutz nur mühsam oder gar nicht zu erreichen ist, während es mit aggressinhaltigen Flüssigkeiten leicht gelingt, eine sichere Immunisation zu bewirken.

Nach Bail und seinen Anhängern werden die Aggressine hauptsächlich, wenn nicht ausschliesslich, im Tierkörper erzeugt, d. h. unter Bedingungen, wo die Infektionserreger in Kampf mit den Schutzmitteln des Organismus treten. Deshalb machen sie ihre Versuche zum Aufheben der Immunität, resp. zur Erzeugung einer solchen durch Schutzimpfungen ausschliesslich mit Exsudaten und Transsudaten, aus welchen sie die Bakterien möglichst entfernen. Sie leugnen zwar nicht die Möglichkeit, dass Mikroorganismen auch ausserhalb des Organismus, in künstlichen Nährböden, Aggressine ausscheiden, aber nach ihnen ist der Ertrag an diesen Substanzen unter solchen Bedingungen sehr gering.

In bezug auf diesen Punkt sind Bail und seine Mitarbeiter in Konflikt mit Wassermann und Citron (85, 86) geraten, welche in mehreren Arbeiten den Satz verteidigen, dass Aggressine nichts anderes sind als ausgelaugte Bakteriensubstanzen, welche ohne Mühe aus Kulturen in künstlichen Nährmedien erhalten werden können.

In seiner letzten, dieser Frage gewidmeten Arbeit bespricht Citron (22) die Aggressine der Schweinepestbakterien (Hogcholera). Er vergleicht in ihrer Wirksamkeit künstliche und natürliche Aggressine. Die ersteren werden repräsentiert durch Aufschwemmungen der betreffenden Bakterien mit sterilem Kaninchenserum oder mit destilliertem Wasser. Nach einer zweitägigen Behandlung in einem Schüttelapparat werden die Bakterien abzentrifugiert, wobei eine klare Flüssigkeit übrig bleibt, welche eben als künstliches Aggressin verwendet wird.

Die natürlichen Aggressine werden, dem Bailschen Verfahren gemäss, aus Pleuraexsudaten von Kaninchen gewonnen. Die Exsudatflüssigkeit wird zentrifugiert und in derselben Weise wie bei den künstlichen Aggressinen mit Phenollösung oder mit Chloroform sterilisiert.

Aus seinen Versuchen schliesst Citron, dass beiderlei Aggressine ganz gleich wirken, d. h. in gleicher Weise den subakuten Verlauf der Schweinepest in einen akuten verwandeln. Auch in bezug auf Immunisierung verhalten sich die künstlichen und die natürlichen Aggressine

gleichartig. So sagt Citron, „dass die guten Resultate der Immunisierung der Aggressine und Antiaggressine sich in gleicher Weise mit in vitro hergestellten Extrakten lebender Bakterien und mit den Seris von mit solchen künstlichen Aggressinen vorbehandelten Tieren erreichen lässt“. Nach ihm sind die Aggressinimmunität und Extraktimmunität ganz gleich: „beide leisten dasselbe und beide versagen unter denselben Bedingungen“.

In ihrer Replik auf die vorläufige Mitteilung obiger Resultate legen Bail und Weil (9) ein ganz besonderes Gewicht auf den Grad der Virulenz untersuchter Bakterien. Sie sind der Ansicht, dass bei heftigsten Infektionen, welche durch ein einziges Milzbrandstäbchen oder durch einen einzigen Hühnercholerabacillus ausgelöst werden, es unmöglich ist, von aggressiven Bakterienextrakten zu reden, da es in solchen Fällen gar nicht zur Abtötung der Bazillen, folglich auch nicht zur Auslaugung der Bakterienleiber kommen kann. In diesen Beispielen muss das Aggressin durch lebende Krankheitserreger nach aussen ausgeschieden werden. Und dass es wirklich so ist, beweist gerade der hohe Aggressingehalt von Milzbrandödem und Hühnercholeraexsudat.

Unserer Meinung nach ist die ganze Frage weit von einer definitiven Lösung und braucht dazu noch vieler neuer Versuche. Es ist möglich, dass unter gewissen Bedingungen aggressive Substanzen sezerniert, unter anderen aber erst durch Extraktion erhalten werden. Einen prinzipiellen Unterschied zwischen Endo- und Exotoxinen, welchen noch mehrere Forscher annehmen, können wir nicht billigen. Als Beispiel kann ich das Choleratoxin anführen, worüber in der letzten Zeit viel gearbeitet wurde. Man wollte nicht glauben, dass Choleravibrionen imstande seien, ein lösliches Toxin auszuscheiden, da sie nur ein Endotoxin besitzen sollen. Jetzt wird es wohl kaum jemand geben, der solche Zweifel hegt. Choleravibrionen bilden in ihrem Körper ein Toxin, welches unter gewissen Bedingungen in die Umgebung sezerniert wird. Ganz ebenso können aggressive Substanzen entweder ausgeschieden werden oder im Bakterienleibe verbleiben. Ein prinzipieller Unterschied zwischen „natürlichen“ und „künstlichen“ Aggressinen dürfte demnach nicht existieren.

Auf der anderen Seite ist es gar nicht bewiesen worden, dass es zwischen der antiaggressiven und der sog. „bakteriziden“ Immunität einen scharfen Gegensatz gibt. Zahlreiche Immunsera, welche keineswegs bakterizid sind, enthalten trotzdem spezifische Fixatoren und diese spielen unzweifelhaft eine Rolle als Bedingung zum Abtöten der Mikroorganismen. Es ist möglich, dass gerade diese Fixatoren es sind, gegen welche die aggressiven Substanzen gerichtet werden. Pettersson (loc. zit. S. 621) hat bereits die Vermutung ausgesprochen, welche uns sehr

wahrscheinlich klingt, dass „die Antiaggressine dieselben Substanzen sind, die von Wright und Douglas Opsonine genannt werden". Aggressine würden nach dieser Auffassung solche Substanzen repräsentieren, welche die Bildung der Antiaggressine, d. h. Opsonine, veranlassen. Nun haben wir im vorigen Kapitel gesehen, dass Opsonine wahrscheinlich mit Fixatoren identisch sind. Von diesem Standpunkte könnte die ganze Lehre über die Substanzen, welche den Schutz des Organismus begünstigen oder aufheben, wesentlich vereinfacht sein. Nur gehört zur Erläuterung dieser Fragen noch eine ganze Reihe neuer Untersuchungen.

Seitdem man erkannt hat, dass der bedrohte Organismus sich durch Phagozytose verteidigt, ist es ganz natürlich geworden, nach Substanzen zu suchen, welche diesen Akt befördern oder hemmen. Auch habe ich im Jahre 1884 in meiner ersten Arbeit über diesen Gegenstand, über die Hefekrankheit der Daphnien (57), bereits über Sekretionen dieser Mikroben berichtet, welche Leukozyten angreifen und geradezu auflösen, was natürlich einen tödlichen Ausgang der Infektion zur Folge hat.

Später sind ähnliche Leukozytengifte von van de Velde und mehreren anderen Forschern entdeckt und untersucht worden. Es wurden auch Antileukozidine in Form von Immunsera beschrieben. In meinem Laboratorium ist von Gheorgiewsky (33) ein durch den Bacillus des blauen Eiters erzeugtes Leukozidin untersucht. Dasselbe ist nicht identisch mit dem Pyocyaneusgift, welches den Tod des Tieres verursacht, und wirkt auf Leukozyten, welche getötet und zum Teil aufgelöst werden. Das Blutserum schutzgeimpfter Tiere ist imstande, eine passive Immunität bei normalen Tieren zu erzeugen, ohne dass dasselbe irgendwelche gegen das Leukozidin gerichtete Wirkung offenbart. Die Immunität kann also zustande kommen abgesehen von irgendwelchem humoralen Einflusse, welcher die Leukozyten schützen sollte.

Bail würde das Pyocyaneusleukozidin nicht zu den Aggressinen rechnen, da dasselbe auf Leukozyten eine entschieden giftige Wirkung ausübt. Aber es ist, wenigstens so lange man nicht die nähere Zusammensetzung aller dieser Substanzen bestimmen wird, nicht möglich, starke Scheidungen unter ihnen zu machen. Toxine von Tetanusbacillus, sowie einiger anderer Anaëroben, üben auf Leukozyten eine negativ chemotaktische Wirkung aus und doch sind sie entschieden giftige Körper. Für die Annahme, dass in diesen Toxinen besondere nicht giftige Aggressine enthalten sind, fehlt bis jetzt jeder Anhaltspunkt.

In die Kategorie der Aggressine könnte man einstweilen auch solche Substanzen einreihen, welche auch im Innern der Phagozyten gegen die Schutzkräfte des Organismus wirken. Bekanntlich werden Tuberkelbazillen sehr rasch von Leukozyten aufgefressen. Polymorph-

kernige Leukozyten werden aber vergiftet, nachdem sie diese Bakterien aufgenommen haben. Noch im Innern der Makrophagen, darunter Riesenzellen, verteidigen sich die Tuberkelbazillen durch Ausscheidung von Membranen, wie ich es besonders deutlich bei Meriones beobachten konnte (61). Die Angriffswaffen der Mikroorganismen sind eben sehr zahlreich und kompliziert und besonders gegen die Phagozyten gerichtet. Man muss Bail dankbar sein, dass er durch eine grosse Reihe neuer Versuche dieses Problem systematisch zu bearbeiten angefangen hat.

VII.

Die ersten Humoraltheorien der Immunität nahmen stark mikrobentötende Eigenschaften der Körperflüssigkeiten an als Ursache und erkannten in der Phagozytose höchstens ein Mittel, den Organismus von abgetöteten Bakterienleibern zu säubern. Später sind einige Versuche gemacht worden, die extremen Humoraltheorien mit der Zellulartheorie zu versöhnen. So äusserte sich der frühzeitig dahingegangene Hans Buchner in dem Sinne, dass Phagozyten als Alexinbildner eine bedeutendere Rolle in der Immunität haben mögen. Durch Extrakte aus abgestorbenen Mikroben angelockt, ziehen sich die Leukozyten in die infizierte Region des Organismus, wobei sie neue Mengen bakterizider Alexine ausscheiden. Durch diese Substanz beschädigt, werden Mikroben doch noch im lebenden Zustande aufgenommen. Nach dieser Ansicht Buchners dürfen Leukozyten nicht mehr als Totengräber aufgefasst werden.

Später, als der Nachweis gebracht wurde, dass nur in wenigen Fällen genügend bakterizide Körpersäfte existieren, hat man sich entschlossen, der Zellulärtheorie weitere Konzessionen zu machen. Man hat angenommen, dass Körperflüssigkeiten, ausserstande die Mikroben abzutöten, die Fähigkeit besitzen, dieselben mit Substanzen zu durchsetzen, welche die Phagozytose ermöglichen.

Die Theorien, welche gegenwärtig besonders im Gange sind, erkennen in der Phagozytose ein mächtiges Schutzmittel des Organismus, nehmen aber an, dass dieselbe durch bakteriotrope oder opsonische Substanzen eingeleitet wird oder der Mitwirkung von Antiaggressinen bedarf.

Während man früher erklärte, dass der Phagozytose überhaupt keine Rolle in der Immunität angewiesen ist, dass dieselbe entweder extrazellulär abgetötete oder wenigstens stark in ihrer Virulenz und sonstigen vitalen Eigenschaften beschädigte Mikroorganismen beseitigt, wird von kritischer Seite jetzt behauptet, dass Phagozytose nur einen Teil der Immunität erklärt und dass noch vieles dabei auf die bakteri-

ziden Einflüsse der Körperflüssigkeiten bezogen werden muss. Im Laufe letzterer Jahre sind zwei besonders absprechende Kritiken der Phagozytentheorie publiziert worden, beide ausgehend aus der Königsberger Schule von Prof. R. Pfeiffer. Die eine stammt von A. Wolff (94), die andere hat E. Friedberger (30) zum Verfasser. Der erstere nimmt an, dass die „Phagozytose ein sehr häufiges Vorkommnis ist", glaubt aber, dass „die Tätigkeit der Leukozyten" „allein die Erscheinungen der Immunität" nicht „erklären kann." Um diesen Satz zu beweisen, bespricht Wolff die Ergebnisse von Kaminer über die Jodreaktion der Leukozyten, wobei er zum Schlusse gelangt, dass „die Befunde von jodempfindlichen Leukozyten bei Infektionsprozessen nicht geeignet sind, eine Stütze für die Metschnikoffsche Theorie der Immunität abzugeben." Hier muss ich gleich bemerken, dass ich niemals die Jodreaktion als Argument für meine Theorie in Anspruch genommen habe, so dass es mir erlaubt sein wird, diese Seite der Frage hier ausser Betrachtung zu lassen, zumal die Hauptargumente meines Gegners den Erscheinungen bei der Abtötung der Bakterien in der Peritonealhöhle entnommen sind. Wolff gesteht „gar nicht zu verstehen, warum Metschnikoff von seinem Standpunkte aus die extrazelluläre Vibrinenauflösung im Resistenzversuch so hartnäckig leugnet." Er glaubt den Schlüssel in meiner Technik gefunden zu haben, welche in Färbung bezüglicher „Präparate mit wässeriger Thioninlösung" bestehen sollte." Nun habe ich nie diese Farbe benutzt und habe nur einige Thioninpräparate von Borrel zu Rate gezogen. Entsprechend der Meinung von Wolff, „dass keine Färbemethode die Untersuchung im ungefärbten hängenden Tropfen (mit Immersion) ersetzen kann", habe ich diese Methode in breitester Weise benutzt, wie es aus meiner Abhandlung aus dem Jahre 1895 leicht zu sehen ist. Es ist nicht nötig, hier weiter diese Frage zu diskutieren, seitdem Bail meine Angabe durchaus bestätigt hat und dies mit verschiedensten technischen Methoden. Es darf nunmehr nicht bezweifelt werden, dass die Vorbereitung der Peritonealhöhle die Körnchenauflösung verhindert, wobei extrazelluläre Vibrionen ihre normale Körperform bewahren und dass die Abtötung eingespritzter Bakterien in den massenhaft angesammelten Phagozyten bewerkstelligt wird.

Auf Grund seiner Überlegungen glaubt Wolff, dass „die Leukozyten in ihrer Beziehung zur Immunität" „einen Verlust" „erlitten haben" und dass „für eine direkte Rolle der Leukozyten beim Infektions- und Immunitätsvorgange, speziell bei Auflösung der Vibrionen sich in keiner Weise ein Nachweis hat erbringen lassen." Da nun diese Schlüsse aus, als unrichtig nachgewiesenen Angaben über das Pfeiffersche Phänomen gezogen wurden, so werden sie natürlich von selbst hinfällig.

Nicht minder absprechend ist das Urteil eines anderen Schülers

von Pfeiffer, Friedberger. Meine Versuche und Beobachtungen hält er für unrichtig und meine Schlüsse für „falsch." Nun spielt auch in seiner Argumentation die Auffassung des Pfeifferschen Phänomens die Hauptrolle. Sich auf Pfeiffer, Abel und Ascher beziehend, erklärt er meine faktischen Angaben über das Ausbleiben der zellulären Körnchenauflösung in der Bauchhöhle vorbereiteter Tiere für ungültig. Alles was ich dafür angeführt habe, hat für meinen Gegner keine Bedeutung. Nun wissen wir, dass meine Ermittelungen richtig waren und dass gegen die Bestätigung Bails von der Königsberger Schule nichts eingewendet werden konnte. Die Polemik über diesen Punkt braucht deshalb nunmehr nicht fortgesetzt zu werden.

Friedberger wendet sich auch gegen meine Ansicht über das Fehlen der Alexine im kreisenden Blutplasma. Von den auseinandergehenden Resultaten der Forschungen über den vergleichenden bakteriziden Wert des Blutserums und des Blutplasma hält er für wichtig nur diejenigen, welche meiner Meinung widersprechen. Auch die so objektiv gehaltenen und so genau festgestellten Angaben von Gengou haben für Friedberger keine Gültigkeit.

Da es nun sehr schwer oder sogar ganz unmöglich ist, ein wahres Blutplasma ausserhalb des Organismus zu erhalten, so gewinnen in der Entscheidung der Frage über das Verhalten der Alexine im kreisenden Blute die Beobachtungen über die Vorgänge im Organismus eine ganz hervorragende Bedeutung. In dieser Beziehung lege ich ganz besonderes Gewicht auf das Schicksal der Choleravibrionen im Blute von aktiv oder passiv immunisierten Meerschweinchen. Nun ist schon vor über zehn Jahren von J. Bordet (15) der Nachweis geliefert worden, dass unter diesen Verhältnissen, d. h. wenn das Blutplasma reichlich spezifischen Fixator enthält, die frei kreisenden Vibrionen doch ihre normale Gestalt behalten. Obwohl ich selbst diesen Bordetschen Befund bestätigen konnte und ungeachtet der grossen Exaktheit dieses Forschers, habe ich dennoch Herrn Levaditi gebeten, die Versuche nochmals zu wiederholen und in mehrerer Hinsicht zu erweitern. Die Resultate waren auch diesmal bestätigend. Es war unmöglich, dieselben anders zu interpretieren, als mit der Annahme, dass die mit Fixator beladen Vibrionen im Plasma des lebenden Tieres keine Zytase finden, um in Körnchen umgewandelt zu werden.

Was wendet nun Friedberger gegen diese höchst bedeutungsvollen Ergebnisse ein? „Wahrscheinlich — sagt er — werden grössere Mengen Vibrionen im zirkulierenden Blute sehr schnell völlig vernichtet oder aus dem Kreislaufe ausgeschieden, so dass nur diejenigen Exemplare, die von den Leukozyten aufgenommen werden und sich in diesen eine Zeitlang erhalten, dem Nachweis mit unseren Methoden zugänglich

sind" (S. 550). Diese Vermutung wird aber ohne Mühe unter Beachtung der von Bordet und Levaditi mitgeteilten Tatsachen gänzlich widerlegt. Es ist ja von ihnen angegeben worden, dass es genug freie Vibrionen im zirkulierenden Blute gibt, bevor sie von Leukozyten aufgenommen werden; nur behalten diese Bakterien ihre Vibrionenform, ohne sich in Granula zu verwandeln. Es kann demnach keine Rede von einer fast augenblicklichen restlosen Vernichtung der Choleramikroben sein.

Übrigens gibt es noch manche andere Tatsachen, welche zu demselben Resultate hinführen. So lehrt die Beobachtung des Verhaltens der Spirillen des Rückfallfiebers und der Vogelseptikämie, dass diese Bakterien ihre normale Gestalt behalten und beweglich, also lebendig bleiben zu einer Zeit, wo das Blut bereits bedeutende Mengen des Fixators enthält. Solche, leicht festzustellende Tatsachen, sprechen viel überzeugender für den Mangel an Zytase im Blutplasma lebender Tiere, als alle möglichen Versuche, die man in vitro mit dem Organismus entzogenen Körpersäften anstellt.

Es gibt zwar Gelehrte, welche meinen, dass die Frage über den Ort der Vernichtung der Mikrobien im widerstandsfähigen Organismus, ob in Säften oder Phagozyten, nur eine untergeordnete Bedeutung hat. So äussert sich M. Jacoby (40) in einer Broschüre über Immunität, dass „die Entscheidung, inwieweit faktisch das eine (d. h. Bakterizidie in Körpersäften) oder das andere (Mikrobienabtötung innerhalb der Phagozyten) überwiegt, ist wohl eine für die heutige Methodik noch kaum lösbare Aufgabe und scheint mir auch nicht allzu dringend zu sein" (p. 117). Die letzteren Worte erklären wohl die geringe Bekanntschaft des Verfassers der Broschüre mit der Literatur des Gegenstandes, sowie seine Meinung, dass meine Arbeiten auf „rein morphologischen Methoden" beruhen.

Trotz solcher Meinungen und ungeachtet dessen, dass Jacoby sich soweit wie möglich auf einen humoralistischen Standpunkt stellt, legt er doch einen gewissen — allerdings sehr bescheidenen — Wert der Phagozytentheorie bei. Viele Immunitätsforscher sind in dieser Beziehung entschieden freigebiger. Ein englischer Gelehrter, George Dean (24) äussert sich folgendermassen über diese Frage: „Die Hauptpunkte der M.schen Theorie sind jetzt fast allgemein anerkannt, aber die feineren Vorgänge dabei sind gerade jetzt der Gegenstand heftiger Meinungsverschiedenheit" Besonders wertvoll ist die Meinung solcher Forscher, welche die Bedeutung der Phagozytose in der Immunität anerkennen, nachdem sie sie früher bekämpft haben. So finden wir in einer Abhandlung von Max Gruber und K. Futaki (37) folgenden Passus: „Wir glauben mit dem Begründer der Phagozytenlehre, M.,

dass das Einsetzen der Phagozytose gegenüber vielen Infektionskrankheiten gerade das Entscheidende ist. Die deutschen Bakteriologen haben im allgemeinen die Bedeutung der Phagozytose im Vergleiche mit der Bakterizidie weit unterschätzt. Auch der eine von uns, der stets die wichtige Rolle der Phagozytose nachdrücklich betont hat, hat sie doch noch unterschätzt." M. Gruber war in seiner Meinung durch das äusserst rasche Auftreten der Phagozytose nach der intravenösen Einführung von Bakterien beeinflusst. Wenn man bedenkt, dass das Abtöten in Körperflüssigkeiten stundenlang dauert, so ist es selbstverständlich, dass ein Aufenthalt von ein paar Minuten ausserhalb der Phagozyten von keinem bakteriziden Einflusse gefolgt werden kann. Diese Überlegung gilt übrigens auch auf sonstige humoralen Einflüsse, sensibilisierende und opsonische mit einbegriffen. Es ist deshalb nicht zu verwundern, dass Tuberkuloseforscher, darunter auch solche, welche früher der Phagozytenlehre feindlich gegenüberstanden, nunmehr die grosse Bedeutung der Phagozytose im Kampfe des Organismus gegen Tuberkelbazillen anerkennen. Es ist darüber interessant die Äusserungen von Behring und Denys zu konsultieren.

Nicht nur bei Tuberkulose, sondern auch bei allen anderen Infektionskrankheiten geht die Phagozytenreaktion Hand in Hand mit der Widerstandsfähigkeit des Organismus. Von neueren Arbeiten über dieses Thema kann ich auf die Forschungen von Kisskalt (45) verweisen. Auf Grund sorgfältiger Versuche über verschiedene Mikrobien, darunter Milzbrandbazillen, Staphylokokken, Pneumokokken, Sarzinen, kommt er zum Schusse, „dass die Ursache für die natürliche Immunität nicht in den Säften des Körpers präformiert vorhanden ist, indem sich in derselben auch nicht pathogene Mikroorganismen vermehren können, sondern dass sie allein in den Leukozyten zu suchen ist, die die Bakterien durch Phagozyten oder Umzingelung unschädlich machen und schliesslich abtöten." (S. 55.) In technischer Hinsicht macht Kisskalt die wichtige Bemerkung, dass man über Phagozyten vorzugsweise auf Grund der Untersuchung von Schnitten urteilen muss, da anscheinend freie Bakterien, welche man auf mit Exsudaten angeschmierten Gläsern findet, sehr oft aus Phagozyten herausgefallen sind.

Je mehr man den Mechanismus der Immunität erforscht, desto vollständiger gewinnt man die Überzeugung von der wichtigen Rolle der Phagozytose. Deshalb müssen die Angaben über Ausnahmefälle nur mit grosser Vorsicht angenommen werden. So z. B. halte ich die Behauptung von Weil (87—89) über das Fehlen der Phagozytose bei der Widerstandsfähigkeit gegenüber Hühnercholerabakterien für nicht bewiesen. Seine Schlussfolgerungen werden von ihm durch folgende Befunde begründet. „Phagozytose konnte weder beim Kontrolltier

noch beim Immuntier mit Sicherheit beobachtet werden." Während bei ersterem die Zahl der Bazillen sich nicht vermehrt und die Leukozytenzahl ungemein reichlich bis zur dicken Eiterbildung zunimmt, verringern sich bei letzterem die Leukozyten, die Zahl der Bazillen hingegen wächst rapide bis zum Tode des Tieres" (p. 175). Und weiter: bei Immuntieren „neben den massenhaften Bazillen finden sich grosse Mengen von Leukozyten — dicker Eiter —, welche wohl zum grössten Teile die Unschädlichkeit der Bakterien bewirken. Auffallenderweise konnte die Phagozytose nie mit Sicherheit beobachtet werden." Da die Bakterien der Hühnercholera zu den kleinsten gehören und da sie dazu keiner Doppelfärbung fähig sind, so ist es kein Wunder, dass man sie nur mit Mühe innerhalb der Phagozyten auffindet. Auch sagt Weil, dass er die Phagozytose nicht „mit Sicherheit" konstatieren konnte, was doch keineswegs als ein sicherer Beweis ihres Fehlens gelten kann und dies zumal ein Aufnehmen derselben Bakterien durch Fresszellen von anderen Forschern mit aller Deutlichkeit beobachtet wurde. Werigo (93) glaubte sogar, dass eine solche Phagozytose nie fehlte, worin er allerdings zu weit gegangen ist, wie es ihm gegenüber Silberberg und Zeliony (76) nachgewiesen haben. Die beiden letzteren Forscher konstatierten aber selbst unter Umständen eine sehr ergiebige Phagozytose der Hühnercholerabazillen durch Kaninchenleukozyten. Auf Grund dieser Ergebnisse müssen die Resultate Weils einer erneuten Kontrolle unterworfen werden. Seine Schlussfolgerung dürfte um so weniger angenommen werden, als er selbst angibt, dass diese Bakterien schliesslich verschwinden, ohne von Körperflüssigkeiten abgetötet zu werden. Weil nimmt einen nicht genauer präzisierten hemmenden Einfluss der Leukozyten auf die Vermehrung der Hühnercholerabazillen an, obwohl es viel wahrscheinlicher ist, dass es dabei sich einfach um eine Phagozytose handelt. Dass die intraphagozytären Bakterien nicht mit Sicherheit aufgefunden werden konnten, rührt wohl daher, dass bei einer so massenhaften Leukozytenansammluug diese Zellen reichlich feine Körnchen enthalten, welche von Mikroben nicht unterschieden werden konnten.

Bail und Weil glauben, dass die zahlreichen Leukozyten das Aggressin zerstören, woraus aber nicht einzusehen ist, warum die Bakterien sich zu vermehren aufhören und total verschwinden. An und für sich ist gegen die Möglichkeit einer gegen Aggressine und Toxine überhaupt gerichteten Wirkung der Phagozyten nichts einzuwenden. Trotz der Schwierigkeit diese Frage mit der gewünschten Exaktheit zu lösen, gibt es schon Tatsachen genug, welche für eine solche Wirkung sprechen. Ganz vor kurzem haben Bail und Weil (9) selbst neue Beiträge dazu geliefert. Es ist ihnen gelungen durch Staphylokokken

sehr giftige Exsudate bei Kaninchen zu erzeugen. Geringe Mengen davon in die Pleurahöhle eingespritzt, genügen um junge Kaninchen binnen weniger (7—8) Stunden tödlich zu vergiften. Das dabei gebildete pleurale Exsudat bleibt steril, was die toxische Natur der Krankheit bestätigt. Wenn man nun mehrfach tödliche Mengen Toxins mit einer Aufschwemmung von Kaninchenleukozyten in die Brusthöhle einführt, so bleiben die Tiere dauernd am Leben, während die Kontrollkaninchen von demselben Gewicht rasch zugrundegehen.

Das Unschädlichmachen durch Leukozyten der Endotoxine, welche in neuerer Zeit Gegenstand zahlreicher Forschungen sind, ist eine feststehende Tatsache. Dafür sprechen nicht nur die unzählbaren Versuche über das Gesundbleiben der Tiere, welche durch Leukozyten von der mehrfach tödlichen Menge Infektionserreger geschützt werden, sondern auch direkte Ermittelungen. Als solche können die Experimente von Besredka (11) angeführt werden, welche beweisen, dass die Vorbereitung der Peritonealhöhle durch Einspritzung der physiologischen Kochsalzlösung, auf welche am folgenden Tage eine starke Leukozytenansammlung erfolgt, sicher gegen die Vergiftung mit Endotoxinen wirkt. Als solche wurden durch Hitze abgetötete Typhusbazillenleiber benutzt und zwar in einer Menge, welche Kontrolltiere in zwölf Stunden tötet. Dass es sich bei dieser antitoxischen Wirkung um eine Funktion der Leukozyten handelt, wird dadurch bewiesen, dass eingespritzte Bazillenleiber bereits nach einer Stunde sämtlich in weissen Blutkörperchen eingeschlossen werden, wo sie schliesslich verschwinden.

Für die Beteiligung der Leukozyten an der Unschädlichmachung löslicher bakterieller Toxine lässt sich schwer ein so strikter Beweis liefern. Die Tatsache kann aber trotzdem als bestehend angenommen werden. Dafür sprechen namentlich die Versuche, wo tetanusempfindliche Tiere am Leben bleiben, wenn man ihnen das an Gehirnsubstanz fixierte Tetanustoxin unter die Haut einbringt. Es erfolgt darauf eine starke Leukozyteneinwanderung, wobei Makrophagen die mit dem Gift beladenen Gehirnbröckel aufnehmen und zum Schwund bringen (59).

Sogar bei dem Unschädlichmachen mineralischer Gifte leisten Phagozyten eine wichtige Rolle, wie Versuche Besredkas (12) über Arsenikvergiftung gezeigt haben.

Es versteht sich von selbst, dass, um ihre Tätigkeit zum Nutzen des Organismus gehörig zu entfalten, die Phagozyten sich unter günstigen Einflüssen befinden müssen. Um in dieser Frage ins reine zu kommen, war es vor allem notwendig, die Phagozytose unter möglichst einfachen Bedingungen zu untersuchen. Um Blutserum und Exsudatflüssigkeiten zu vermeiden, habe ich (63) die Aufnahme der

Bakterien im Harn und im Humor aquaeus untersucht. Später hat Löhlein (54) in meinem Laboratorium eine lange Versuchsreihe über die Phagozytose in der physiologischen Kochsalzlösung angestellt. Er hat nachgewiesen, dass Leukozyten der Meerschweinchen und des Menschen nicht nur verschiedenartige pathogene Bakterien, wie Choleravibrionen, Staphylokokken, Milzbrand- und Kolibazillen, aufnehmen, sondern dass sie dieselben in ihrem Innern morphologisch und tinktoriell verändern, sogar abtöten und zum Verschwinden bringen. Er konnte besonders deutlich die Körnchenauflösung aufgenommener Choleravibrionen konstatieren, während die frei gebliebenen Vibrionen ihre Form definitiv behielten. Dieselbe Erscheinung liess sich auch bei Kolibazillen beobachten, wo die Körnchenmetamorphose auffallend stark war. Ich war bei diesen Versuchen zugegen und kann ihre vollkommene Richtigkeit durchaus bestätigen. In seinem Bestreben, die Tatsachen objektiv und exakt festzustellen, wiederholte Löhlein die Experimente eher zu viel als zu wenig, stets mit demselben Resultate. Die Formkonstanz der ausserhalb der Leukozyten befindlichen Vibrionen und die Formveränderung der intraleukozytären Vibrionen zu Granula liess keinen Zweifel darüber, dass Leukozyten intakt aussehende Vibrionen aufnehmen und sie in ihrem Innern zu Körnchen umwandeln. Bei einem solchen Tatbestande halte ich es für unnötig, in eine ausführliche Kritik diametral entgegengesetzter Angaben, welche Lambotte und Stiennon (49) über denselben Gegenstand machten, einzugehen. Löhlein hat ihre Versuche von neuem nachgeprüft und seine früheren Resultate nochmals bestätigt. Er schreibt mir darüber folgendes: „Die Publikation von Lambotte und Stiennon hat mich veranlasst, die Phagozytose von Vibrio cholerae as. noch einmal an fünf Stämmen ganz verschiedener Provenienz und gleichfalls ganz verschiedener Virulenz zu kontrollieren. Das Resultat bestätigte vollkommen die Ergebnisse meiner in Ihrem Laboratorium angestellten Versuche: Auch bei den virulentesten Stämmen war intraleukozytäre Körnchenumwandlung zu beobachten."

Lambotte und Stiennon stehen auf dem unrichtigen Standpunkte, wenn sie glauben, dass Leukozyten überhaupt sehr resistent sind. Sie haben jedenfalls übersehen, dass neben solchen, welche ausserhalb des Organismus stundenlang lebens- und funktionsfähig sind, es auch Leukozyten gibt, welche fast sofort nach ihrer Herausnahme platzen. Dieser Unterschied erklärt sich durch sehr verschiedenen Zustand der weissen Blutkörperchen. Ich habe oft beobachtet, dass, während leere Leukozyten am Leben bleiben, mit Bakterien oder andern Körpern beladene sehr schnell absterben.

Wenn es den Herren Lambotte und Stiennon besonders am

Herzen liegt, unsere tatsächlichen Differenzen auszugleichen, so lade ich sie ein, nach dem Institut Pasteur zu kommen, um durch gemeinschaftliche Arbeit den richtigen Tatbestand festzustellen. Diese — meiner Meinung nach — beste Methode haben wir mit Herrn v. Dungern mit Vorteil angewendet, um zu konstatieren, dass rote Taubenblutkörperchen in der Bauchhöhle der Meerschweinchen durch Phagozyten und nicht extrazellulär zum Verschwinden gebracht werden, so wie ich es früher angegeben habe. Dieselbe Methode habe ich vergebens in der Polemik über das Pfeiffersche Phänomen vorgeschlagen, wohl zum Nachteil für den Fortgang der wissenschaftlichen Studien.

Es steht fest, dass Leukozyten, in der physiologischen Kochsalzlösung ausgewaschen und suspendiert, folglich, ganz abgesehen von irgendwelchen Einflüssen der Körperflüssigkeiten, imstande sind, pathogene Mikroben aufzufressen, abzutöten und zu verdauen. Die im Innern der Leukozyten stattfindende Umwandlung der Vibrionen in Granula deutet darauf hin, dass diese Phagozyten die Fähigkeit haben, sowohl Zytase als Fixatoren zu bilden. Dieser letzte Schluss stimmt mit einer grossen Anzahl von Tatsachen überein, welche im Laufe des letzten Dezenniums von verschiedenen Forschern zusammengebracht wurden. Wenn die Ermittelungen von Lambotte und Stiennon über den geringeren Zytasenwert einiger Bauchhöhlenexsudate sich bestätigen, so muss die Differenz in irgendwelchen sekundären Erscheinungen (Fixation oder Anticytasen) gesucht werden. Denn es ist von mehreren Forschern, unter welchen ich nur Buchner und Gengou zitieren will, nachgewiesen, dass Leukozytenextrakte reicher an Zytase sind als die Blutsera derselben Tiere.

Mehrere genau festgestellten Tatsachen sprechen dafür, dass Phagozyten nicht nur eine Quelle der Zytasen und Fixatoren bilden, sondern dass sie auch imstande sind, andere Antikörper zu erzeugen. In dieser Beziehung verweise ich auf die Untersuchung von Kraus und Levaditi (47) über den Ursprung der Präzipitine. Nach dem Einspritzen des normalen Pferdeserums in die Bauchhöhle fanden diese Forscher im von Leukozyten überladenen Epiploon das spezifische Präzipitin zu einer Zeitperiode, wo das Blutserum und die übrigen Organe noch keine Spur davon enthielten. Nach dem Einspritzen des Pferdeserums unter die Haut oder in die Blutbahn der Kaninchen konnten Kraus und Schiffmann (48) im Epiploon keinen Bildungsherd des Präzipitins konstatieren, woraus sie schliessen, dass dieser Antikörper unter solchen Bedingungen im Blute selbst entsteht. Da das Präzipitin ein Produkt der Zellentätigkeit darstellt und da es im Blute genug Leukozyten gibt, so ist es nicht zu verwundern, dass dieselben Elemente, welche nach der intraperitonealen Behandlung mit Pferdeserum im Epiploon wirken,

nach der Einspritzung unter die Haut oder in die Blutbahn in der Blutflüssigkeit selbst zur Wirkung gelangen.

Obwohl Leukozyten auch unter den wenig günstigen Bedingungen in der physiologischen Kochsalzlösung ihre phagozytäre Tätigkeit ausüben, so können sie in Körperflüssigkeiten noch viel besser ihre Wirksamkeit entfalten. Es ist deshalb erklärlich, dass, wenn Phagozyten in ihrer Umgebung auf Bakterien sensibilisierende, opsonische oder antiaggressive Einflüsse vorfinden, sie desto besser ihre Schutzwirkung leisten werden.

Nun darf man fragen, ob es möglich ist zu entscheiden, welcher von den bei der Immunität wirksamen Faktoren die Hauptrolle spielt?

Es ist in meinem Laboratorium durch Cantacuzène (20), Georgiewsky (33) und Oppel übereinstimmend nachgewiesen worden, dass es genügt, die Phagozytose nur um wenige Stunden durch Opium zu verlangsamen, um sonst immunen Tieren eine tödliche Infektion zu verleihen. Nun hält allerdings Friedberger (30) diese Resultate für unrichtig, weil er von Pfeiffer gehört habe, dass Wolff „nach bisher unveröffentlichten Untersuchungen mit Opium, die er im Pfeifferschen Institut angestellt hatte, die Resultate der Schüler Metschnikoffs nicht bestätigen konnte“. Diese Zeilen sind 1904 erschienen und auch jetzt 1906 ist diese Arbeit mir noch nicht bekannt geworden. Übrigens war ich Augenzeuge mehrerer Versuche meiner Schüler und bestätige ihre vollkommene Richtigkeit. Seitdem sie gemacht wurden, sind noch andere Tatsachen festgestellt worden, welche in demselben Sinne sprechen. Aus ihrer Reihe will ich die Versuche von Vincent (80) zitieren, welche beweisen, dass Einflüsse, welche auf Leukozyten schädlich wirken, bei sonst widerstandsfähigen Tieren einen Tetanusausbruch erwecken können. Er spritzte Meerschweinchen vom Toxin befreite Tetanussporen, welche bekanntlich von Phagozyten aufgenommen, im Auskeimen verhindert und sogar langsam vernichtet werden. Wenn man nun längere Zeit, nachdem der Versuch begonnen wurde, Meerschweinchen erhitzt, so entsteht dabei eine Hypoleukozytose, die Leukozyten werden dabei zum Teil geschädigt und der tödliche Tetanus lässt nicht lange auf sich warten. Diese Versuche dienen Vincent zur Erklärung der häufig während der Truppenmärsche im Sommer vorkommenden plötzlichen Tetanusfälle.

Wie einige der angeführten Beispiele beweisen, kann die Verlangsamung oder Hemmung der Phagozytose eine tödliche Krankheit verursachen, selbst beim Bestehen starker humoraler Einflüsse. Diese oft konstatierte und mehrfach diskutierte Tatsache wollte man anders als durch Verhinderung der phagozytären Tätigkeit erklären. So glaubt Pfeiffer, dass es sich dabei um einen Mangel von „passenden Kom-

plementen“ handelt und „dass die zelligen Elemente des Peritoneum durch Vergiftung oder Ermüdung die Fähigkeit eingebüsst hatten unter dem Einflusse der Antikörper die auflösende Substanz zu produzieren.“ Während diese Meinung eine blosse Hypothese darstellt, beruht die Annahme der Verhinderung der Phagozytose auf direkten und exakten Ermittelungen.

Wenn auf der einen Seite immune Tiere durch Lähmung der Phagozytose und trotz des Reichtums ihrer Körpersäfte an Antikörpern einer tödlichen Krankheit erliegen können, so gibt es auf der anderen Seite Fälle, wo Immunität trotz der Abwesenheit von humoralen Antikörpern bestehen bleibt. Solche Beispiele sind bei der Widerstandsfähigkeit gegenüber Milzbrand bekannt. Das Blutserum bleibt dabei als Schutzmittel ganz unwirksam, die Phagozyten erweisen sich aber als höchst tätig. Nach Pfeiffer und Friedberger müssen solche Fälle dadurch erklärt werden, dass zu Präventivversuchen nur geringe Serummengen benutzt werden, während bei der Immunität des das Serum liefernden Tieres es sich um den gesamten Blutgehalt handelt. Nun stimmt diese Hypothese nicht mit dem wirklichen Tatbestande überein. Ich habe gegenüber Milzbrand immunisierte Meerschweinchen untersucht, welche nach den Einflüssen vielfach tödlicher Bazillenmengen durch eine rasche und äusserst starke Leukozytenansammlung reagierten, wobei eine totale Phagozytose konstatiert wurde. Verschiedene, zum Teil sehr grosse Mengen Blutserum solcher Tiere waren nicht imstande, bei normalen Meerschweinchen die tödliche Milzbrandkrankheit aufzuheben und doch waren Bazillen mit dem Serum immuner Tiere gemischt unter die Haut eingeführt. Wenn man bedenkt, dass bakterizide Substanzen zur Wirkung gelangen im Innern der Phagozyten, so sind solche Beispiele nicht schwieriger zu begreifen, als diejenigen, wo immunisierte Tiere bei Verhinderung der Phagozytose zugrunde gerichtet werden.

Noch vor wenigen Jahren glaubte man, dass der Antikörpergehalt der Körpersäfte eine so überwiegende Rolle in der Immunität spielt, dass man denselben zum Masse der Widerstandsfähigkeit des Organismus verwenden wollte. Allmählich ist man von dieser Meinung abgekommen. Aus der neuesten Literatur ist in dieser Beziehung besonders die Arbeit von Citron (22) über die Immunisierung gegen Schweinepest hervorzuheben. Er hat Fälle beobachtet, wo immune Kaninchen ein Serum lieferten, welche auf andere Kaninchen angewendet keinen Schutz gewährten und andererseits Kaninchen, welche ein hochwertiges Serum besitzen, ohne dass sich eine Spur von aktiver Immunität nachweisen liesse. Auf Grund solcher Tatsachen kommt Citron zum Schlusse, dass „das Vorkommen von Antikörpern im Serum keinen Rückschluss

auf aktive Immunität erlaubt", sowie, dass die mit Hilfe der Schutzimpfungen erreichte Immunität gegenüber Schweinepestbazillen „eine histogene" ist.

Auf der anderen Seite wird der Phagozytose ein erhöhtes Interesse geschenkt und dieselbe sogar zu prognostischen Ermittelungen verwendet. Unter mehreren Beispielen wollen wir die Angabe von Bumm (19) zitieren, welcher konstatiert hat, dass wenn im Laufe des Puerperalfiebers eine Menge Streptokokken intraphagozytär liegt, die Prognose eine viel günstigere ist, als in den Fällen, wo diese Bakterien zum grössten Teile ausserhalb der Phagozyten befindlich sind.

Es ist nicht zu verkennen, dass noch recht vieles in der Immunitätslehre der zukünftigen Forschung übrig bleibt, aber man muss nach dem bisher Ermittelten als feststellend annehmen, dass der Organismus in seinem Kampfe gegen Krankheitserreger sich im höchsten Masse der Phagozytose bedient.

---

8. Neue Tatsachen und Theorien in der Immunitätsforschung.

Von

Ernst Sauerbeck, Basel.

Inhalts-Verzeichnis.

Literatur[1]).

I. Über Opsonin.
(Wright.)

a) Vorläufer.

1. Bordet, Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés. Ann. Inst. Pasteur. Bd. IX. 1895. S. 462.
2. Derselbe, Contribution à l'étude du sérum antistreptococcique. Ebenda. Bd. XI. 1897. S. 177.
3. Denys et Leclef, Sur le mécanisme de l'immunité chez le lapin vacciné contre le streptocoque pyogène. La Cellule. Bd. XI. 1895. S. 177.
4. Denys, Résultats obtenus par le sérum antistreptococcique. Internat. med. congress at Moscow. 1897. Sekt. III. S. 82.
5. Mennes, Fr., Das Antipneumokokkenserum und der Mechanismus der Immunität des Kaninchens gegen den Pneumococcus. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. Bd. XXV. 1897. S. 413.
6. Levaditi, C., Sur l'état de la cytase dans le plasma des animaux normaux et des organismes vaccinés contre le vibrion cholérique. Ann. Inst. Pasteur. Bd. XV. 1901. S. 894.
7. Savtchenko et Melkich, Étude sur l'immunité dans la fièvre recurrente. Ann. Inst. Pasteur. Bd. XV. 1901. S. 498.
8. Sawtchenko, J. G., Du rôle des immunésines (fixateurs) dans la phagocytose. Ebenda. Bd. XVI. 1902. S. 106.
9. Leishman, W. B., Note on a method of quantitatively estimating the phagocytic power of the leucocytes of the blood. Brit. med. journ. 1902. I. (11. Jan.) S. 73 ff.
10. Derselbe, Some experiments in connection with „stimulins". Transact. path. soc. London. Bd. LVI. 1905. S. 344—355.

b) Eigentliche Opsonin-Literatur.

1. Grundlegende Arbeiten von Wright.

α) Vorstudien über Bakteriolyse und Agglutination (bei Typhus); Zusammenfassung mit Literaturverzeichnis und technischen Angaben in:

11. Wright, A. E., A short treatise on antityphoid inoculation. An exposition on the principles of the method and a summary of the practical results achieved by the application of these principles. London, Constable & Cie., 1904. (Abdruck aus dem „Practitioner". 1904. Januar-März.) — Jetzt auch in deutscher Übersetzung:

11a. Derselbe, Kurze Abhandlung über Anti-Typhus-Inokulationen, enthaltend eine Erklärung der Prinzipien der Methode, und summarische Behandlung der durch ihre Anwendung erhaltenen Resultate. 83 S. 6 Fig. u. 24 Kurven. Jena (Fischer) 1906.

β) Erste Beobachtungen über Phagozytose (im Anschluss an die Arbeit Leishmans, Nr. 9):

12. Wright, A. E., Notes on the treatment of furunculosis, sycosis and acne by the inoculation of a staphylococcus vaccine; and generally on the treatment of localised bacterial invasions by therapeutic inoculations of the corresponding bacterial vaccines. Lancet. 1902. (29. März). S. 874—884. Mit Tabellen und Kurven.

γ) Aufstellung der Opsonintheorie und erste Begründung:

13. Wright and Douglas, An experimental investigation of the rôle of the blood fluids in connection with phagocytosis. Proceed. royal soc. London. Vol. LXXII. 1904. (29. Juli 1903.) S. 357—370.

[1]) Die mit einem * versehenen Arbeiten waren mir nicht im Original zugänglich.

14. Dieselben, Further observations on the rôle etc. Ebenda. Bd. LXXIII. 1904 (11. Januar). S. 128—141.
15. Dieselben, On the action exerted upon the staphylococcus pyogenes by human blood fluids, and on the elaboration of protective elements in the human organism in response to inoculations of a staphylococcus vaccine. Ebenda. Bd. LXXIV. 1905. (26. Juli 1904). S. 147—159. (Mit Kurven.)
16. Dieselben, On the action exerted upon the tubercle bacillus by human blood fluids, and on the elaboration of protective elements in the human organism in response to inoculations of a tubercle vaccine. Ebenda. S. 159—180. (Mit Tabellen.)

2. Weiterer theoretischer Ausbau durch Wright und andere Autoren.

17. Barratt, J. O. W., The phagocytosis of red blood-cells. Proceed. Royal Soc. Serie B. Vol. LXXVI. 1905. pag. 524—530.
18. Barratt, W., Über Phagozytose von roten Blutkörperchen. Verh. d. Deutschen Pathol. Ges., Meran 1905, 9. Tagung. Jena 1906. S. 325—326.
19. Derselbe, Über erythrocytale Opsonine. Verhandl. d. Deutschen Pathol. Ges., X. Tagung in Stuttgart, 1906. Ref. im Zentralbl. f. allg. Path. etc. Bd. XVII. 1906. Nr. 21. S. 880.
20.* Bergey, D. H., Studies on phagocytosis. Journ. Amer. med. Assoc. Vol. XLVI. 1906. Nr. 8. pag. 580—581.
21. Bulloch, W., and E. E. Atkin, Experiments on the nature of the opsonic action of the blood serum. Proceed. Royal Soc. Vol. LXXIV. 1905. pag. 379.
22. Cler, Ettore, Über einige Eigenschaften des Antimilzbrandserums Sclavos. Zentralbl. f. Bakter. Abt. I. Orig. Bd. XXXX. 1905. (Dez.) H. 2. S. 241—247. Mit Photogrammen.
23. Dean, George, An experimental enquiry into the nature of the substance in serum which influences phagocytosis. Proceed. Royal Soc. Serie B. Vol. LXXVI. 1905. pag. 506—524.
24. Derselbe, Eine Experimentaluntersuchung über die die Phagozytose beeinflussende Substanz im Serum. Zentralbl. f. Bakteriol. etc. Abt. I. Ref. Bd. XXXVII. 1905. S. 349—355 u. 449—458.
25. (Gruber, s. Nr. 45a.)
26. Hektoen, L., and G. F. Ruediger, Studies in phagocytosis. The Journal of Infectious Diseases. Vol. II. Nr. 1. January 12. 1905. pag. 128—141.
27. Hektoen, L., The rôle of phagocytosis in the anthracidal action of dog blood. The Journ. of Infect. Diseases. Vol. 3. Nr. 1. March 1906. pag. 102—109.
28. Derselbe, The rôle of phagocytosis in the anthracidal action of dog blood. Transact. of the Chicago pathol. Soc. Vol. VI. 1906. Nr. 11. pag. 408—409.
29. Derselbe, Are opsonins distinct from other antibodies? The Journ. of Infect. Diseases. Vol. III. Nr. 3. May 1906. pag. 434—440.
30. Derselbe, Phagocytosis and opsonins. The Journ. of the American med. Assoc. XLVI. 1906. Nr. 19. May 12. pag. 1447—1416. (Vortrag aus der New York Path. Soc. vom 23.Febr. 1906.) Sonderdruck 29 Seiten.

Kleinere Mitteilungen aus dem Hektoenschen Laboratorium, nach Hektoen Nr. 30 zitiert: Nr. 32—35.

32.* Derselbe, (Bakterizide Substanz und Opsonine im Hundeserum). Journ. Infect. Diseases. Vol. I. 1906. pag. 102.
33.* Horton (Miss), Einfluss verschiedener Konservierungstemperaturen auf die Opsonine. Transact. Chicago Path. Soc. Vol. VI. 1905. pag. 297.
34.* Dieselbe, Bakterizide Substanz und Opsonin im Serum der weissen Ratte. Journ. Infect. Diseases. Vol. I. 1906. pag. 110.
35.* Hamilton (Miss) and Horton (Miss), Bakterizide Substanz und Opsonine im Serum von Kaninchen und Ziegen nach Immunisierung gegen sogenannte virulente Pseudodiphtheriebazillen. Journ. Infect. Diseases. Vol. I. 1906. pag. 128.

36.* Leishman, (Immun-Stimuline gegenüber Erhitzung). Journ. Hygiene 1905. Vol. V. pag. 380.
37. Löhlein, M., Sur la phagocytose „in vitro" de microbes pathogènes. Ann. Inst. Pasteur. T. XXII. 1905. pag. 647—660.
38. Derselbe, Observations sur la phagocytose in vitro. 2. Mémoire. Influence du sérum normal sur le processus phagocytaire. Ebenda. Bd. XX. 1906. (Nov.) pag. 939—961.
38a. (Derselbe, s. Nr. 45b.)
39.* Park and Williams, (Über Pneumokokken-Opsonin). Journ. of experim. Med. Vol. VII. 1905. pag. 403. Zitiert nach Nr. 30.
40.* Ruediger, G. F., Mechanism of streptococcus infection. Transact. of Section on Pathol. and Physiol. of Amer. med. Assoc. 1904. pag. 397. Zitiert nach Nr. 30.
41.* Derselbe, (Antiphagozytäre Wirkung von Filtraten virulenter Streptokokken). Journ. Amer. med. Assoc. Vol. XLIV. 1905. pag. 198. Zitiert nach Nr. 30.
42.* Derselbe, (Ops. Index im Serum von Patienten mit Erysipel). Ebenda. Vol. XLVI. 1906. pag. 108. Zitiert nach Nr. 30.
43.* Derselbe, (Über Streptokokken-Opsonin). Journ. of Infect. Diseases. Vol. III. 1906. March. pag. 102—109. Zitiert nach Nr. 30.
44.* Walker, E. L., The relative influence of the blood fluids on the bacterial toxins of phagocytosis. Journ. of med. Research. Vol. XIV. 1905. Nr. 1. pag. 173—180.
45. Wright and Reid, On spontaneous phagocytosis, and on the phagocytosis which is obtained with the heated serum of patients who have responded to tubercular infection, or, as the case may be, to the inoculation of a tubercle vaccine. Proc. Roy. Soc., B., Vol. LXXVII. 1906. pag. 211—225.
45a₁. Gruber und Futaki, Seroaktivität und Phagozytose. Münch. med. Wochenschrift. 1906. Nr. 6. S. 249 f.
45a₂. Gruber, Über Infektion und Resistenz beim Milzbrand. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Ref. Bd. XXXVIII. 1906. Beilage: Originalbericht über die Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie. S. 11—14.
45b. Löhlein, Einiges über Phagozytose von Pest- und Milzbrandbazillen. Ebenda. S. 32—36.

3. Weiterer Ausbau, mit besonderer Rücksicht auf die praktische Anwendung bei

α) Staphylokokken-Infektionen:

Hierher Nr. 12 und 15; ferner:
46. Wright, On the treatment of acne, furunculosis and sycosis by therapeutic inoculations of staphylococcus vaccine. Brit. med. Journ. 1904. I. (7. Mai).
47. Weinstein, Über die Begründung und Anwendung der Wrightschen Opsonintheorie. Berl. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 30. S. 1007—1011.

β) Tuberkulose:

Hierhor Nr. 16; ferner:
48.* Bradshaw, T. R., A note on the influence of antitoxic serum on the tuberculo-opsonic index. Lancet. 1906. Vol. I. Nr. 20. pag. 1387.
49. Bulloch, W., Inquiry into the opsonic content of the blood serum in healthy individuals and in patients affected by lupus. Transact. path. Soc. London. Vol. LVI. 1905. pag. 334—344.
50. Derselbe, The treatment of tuberculosis by tuberculine. Lancet. 1905. Vol. II. pag. 1603—1606.
51.* Cheyne, W. Watson, Professor A. E. Wright's method of treating tuberculosis. Lancet. 1906. Vol. I. Nr. 2. pag. 78—82.
52.* Crace-Calvert, George A., Observations on the opsonic index of tuberculous patients undergoing sanatorium treatment. British medical Journal. 1906. Nr. 2375. pag. 19—21.

53.* Dodds, H. B., The opsonic index in the diagnosis of tuberculosis. British medical Journal. 1906. Nr. 2375. pag. 23—24.
54.* Graham Little, A case of lupus vulgaris treated with Tuberculin. Brit. Journ. of Dermat. 1904. Sept. Zitiert nach Nr. 58 u. 59.
55.* Lawson and Stewart, Royal med. and surg. Soc. London. 1905. (14. Nov.)
56. Dieselben, A study of some points in relation to the administration of tuberculin (T. R.). Lancet. 1905. Vol. II. pag. 1679—1684.
57. Meakin, H., and C. E. Wheeler, Observations on the opsonic index of patients undergoing sanatorium treatment for phthisis. Brit. med. Journ. 1905. II. (25. Nov.) pag. 1396.
58. Wright, A. E., On the general principles of the therapeutic inoculation of bacterial vaccines as applied to the treatment of tuberculous infection. Medico-chirurgical Transactions. Vol. LXXXIX. 1905.
59. Derselbe, A lecture on the inoculation treatment of tuberculosis. Clinical Journ. 1904. (Separat 1906).
61. Derselbe, On the general principles of the therapeutic inoculation of bacterial vaccines as applied to the treatment of tubercular infection. Lancet. 1905. II. pag. 1598—1603.
63. Wright and Douglas, On the action exerted upon the tubercle bacillus by human blood fluids and on the elaboration of protective elements in the human organism in response to inoc. of a tubercle vaccine. Lancet. 1904. II. pag. 1138.
64. Wright and Reid, On the possibility of determining the presence or abscence of tubercular infection by the examination of a patient's blood and tissue fluids. Proceed. Royal Soc. London. Vol. LXXVII. 1906. pag. 194—211.
65.* Wright, Miss Clarence, (Opsonin und Röntgenbestrahlung). Arch. of the Roentgen-Eay. 1905. Dec. Zitiert nach Nr. 59.
66. Urwick, Observations on the opsonic power of people suffering from tuberculosis. Brit. med. Journ. 1905. II. (22. Juli). pag. 172—176.

γ) bei anderen Infektionen:

Siehe Wright Nr. 59, Schluss; ferner:
67. Weinstein, Über die Heilung postoperativer Fisteln der Bauchhöhle durch Vaccinebehandlung nach dem Wrightschen Prinzip. Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 39.

4. Allgemeinere Darstellungen der Opsonintheorie, sowie der Ansichten Wrights über Infektion, Immunität und insbesondere künstliche Immunisierung überhaupt.

68. Wright, A. E., A lecture on therapeutic inoculations of bacterial vaccine. Brit. med. Journ. 1906. (2. Mai). I. pag. 1069—1074.
69. Derselbe, On the foundations of serum therapy (Vortrag). Clinical Journ. 1906. 16. Mai. (Separatum 31 Seiten.)
Ausführliche Darstellungen besonders auch in Nr. 58 und 59 (Tuberkulose-Studien).
70.* Bulloch, On the principles underlying the treatment of bacterial diseases by the inoculation of the corresponding vaccines. Practitioner. 1905. Nov.
Hierher gehört auch Hektoen, Nr. 30, 1906, mit originellen Gesichtspunkten.

II. Über Bakteriotropin.

(Neufeld und Rimpau.)

71. Neufeld, F., und W. Rimpau, Über die Antikörper des Streptokokken- und Pneumokokken-Immunserums. Deutsche med. Wochenschr. Jg. XXX. 1904. Nr. 40. S. 1458—1460.
72. Dieselben, Weitere Mitteilungen über die Immunität gegen Streptokokken und Pneumokokken. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. LI. 1905. S. 283—300.

73. Neufeld, F., und H. Töpfer, Über hämolytische und hämotrope Sera. Zentralblatt f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. XXXVIII. 1905. S. 456—463.
74. Neufeld und Hüne, Über die Rolle der Phagozytose bei der Immunität gegen Cholera-, Typhus- und Paratyphusbazillen. Zentralbl. f. Bakteriol. etc. Abt. I. Ref. Bd. XXXVIII. 1906. Beiheft: Originalbericht über die Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie. S. 27—32.
74a. Sobernheim, Über einige Eigenschaften des Tuberkuloseserums. Ebenda. S. 114—119.

III. Über Aggressin.

(Bail.)

a) Von Bail als Vorläufer zitiert.

75. Kruse in Zieglers Beitr. zur allgem. Pathol. u. pathol. Anat. 1893. Bd. XII. S. 333—352.
76. Derselbe in Flügges Handbuch, Ausgabe von 1896, Bd. I. S. 336 u. 417 f.
77. Gruber und Wiener, Arch. f. Hygiene. 1892. Bd. XV. S. 242—313.
78. Deutsch und Feistmantel, Die Impfstoffe und Sera. Leipzig, bei Georg Thieme, 1903.

b) Vorstudien Bails über Milzbrand-Immunität.

(Kritik der bakteriolytischen Immunität und Entwickelung des Begriffs des Aggressins.)

79. Bail, Oskar, Vergleichende Untersuchungen über milzbrandfeindliche Eigenschaften im Organismus des Hundes und Kaninchens. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Bd. XXVII. 1900. S. 10—21 und 517—525.
80. Petterson, Über die natürliche Milzbrand-Immunität des Hundes und des Huhnes. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. XXXIII. 1902—1903. Nr. 8. S. 613—626.
81. Bail, Oskar, Untersuchungen über natürliche und künstliche Milzbrand-Immunität. I. Mitteilung: Die milzbrandfeindlichen Eigenschaften des Kaninchen- und Hundeserums. Zentralblatt f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. XXXIII. 1902—1903. Nr. 5. S. 343—353.
82. Derselbe, Dasselbe. II. Mitteilung: Der Sitz der Komplemente im Kaninchenorganismus. Ebenda in Nr. 8. S. 610—612.
83. Bail und Petterson, Dasselbe. III. Mitteilung: Untersuchung der Ergänzungsfähigkeit verschiedener Serumarten durch Kaninchenserum. Ebenda in Nr. 10. S. 756—759.
84. Dieselben, Dasselbe. IV. Mitteilung: Die Ergänzungsfähigkeit verschiedener Serumarten durch Leukozyten und Organzellen des Kaninchens. Ebenda. S. 759—762.
85. Dieselben, Dasselbe. V. Mitteilung: Das Verhalten des Pferde- und Rattenserums gegen Milzbrandbazillen. Ebenda. Bd. XXXIV. 1903. Nr. 2. S. 167.
86. Dieselben, Dasselbe. VI. Mitteilung: Die Menge des Immunkörpers im normalen Serum verschiedener Tiere. Ebenda. S. 168—170.
87. Dieselben, Dasselbe. VII. Mitteilung: Versuch einer Erklärung der Milzbrandempfänglichkeit des Kaninchens. Ebenda. Nr. 5. S. 445—452.
88. Dieselben, Dasselbe. VII. Mitteilung (Fortsetzung u. Schluss!). Ebenda. Nr. 6. S. 540—550.
89. Dieselben, Dasselbe. VIII. Mitteilung: Versuche zu einer Erklärung der natürlichen Immunität des Huhnes. Ebenda. Bd. XXXV. 1904. Nr. 1. S. 102—108.
90. Dieselben, Dasselbe. VIII. Mitteilung (Fortsetzung u. Schluss!). Ebenda. Nr. 2. S. 247—259.
91. Petterson, Dasselbe. IX. Mitteilung: Über die künstliche Milzbrandimmunität des Hundes. Ebenda. Bd. XXXVI. 1904. Nr. 1. S. 71—83.

92. Bail, Dasselbe. X. Mitteilung: Die künstliche Immunität des Kaninchens. Ebenda. Nr. 2. S. 266—272.
93. Derselbe, Dasselbe. X. Mitteilung (Fortsetzung und Schluss). Ebenda. Nr. 3. S. 397—406.
94. Derselbe, Dasselbe. XI. Mitteilung: Erster Bericht über Milzbrandschutzimpfungen an Schafen. Ebenda. Bd. XXXVII. Nr. 2. S. 270—280.

Hierher auch die ersten Arbeiten über Tuberkulose (Nr. 107 u. 108).

c) Weitere Beiträge der Kritik der bakteriolytischen Immunität.

95. Bail und Kikuchi, Bakterizide Reagenzglasversuche mit Choleravibrionen. Arch. f. Hyg. Bd. LIII. 1905. S. 275—290.
96. Bail, Versuche über die bakterizide Fähigkeit des Serums. Deutsche medizin. Wochenschr. Jahrg. 1905. Nr. 45.

d) Ausbau der Aggressintheorie und umfassende Begründung durch Bail und seine Mitarbeiter.

1. Für Bacterium typhi und Vibrio cholerae.

97. Bail, Untersuchungen über Typhus- und Cholera-Immunität. Archiv für Hygiene. Bd. LII. 1905. S. 272—377. (Hauptarbeit mit Auseinandersetzung und erster ausführlicher Begründung der Aggressintheorie.)
98. Derselbe, Untersuchungen über die Aggressivität des Choleravibrio. Archiv für Hygiene. Bd. LIII. 1905. S. 302—328.
99. Derselbe, Aggressin-Immunität gegen Typhusbazillen und Choleravibrionen. Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. 1905. Nr. 17.

Über Typhus und Paratyphus vergl. auch Nr. 126 (Levy und Fornet).

2. Für Bacterium dysenteriae.

100. Kikuchi, Untersuchungen über den Shiga-Kruseschen Dysenteriebacillus. Arch. f. Hyg. Bd. LII. 1905. S. 378—411.
101. Derselbe, Untersuchungen über das Dysenterie-Aggressin. Berl. klin. Wochenschrift. Jahrg. 1905. Nr. 15.
102. Derselbe, Über die Aggressin-Immunität gegen den Shiga-Kruseschen Dysenteriebacillus. Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. 1905. Nr. 17.
103. Derselbe, Weitere Erfahrungen über Aggressin-Immunität gegen den Shiga-Kruseschen Dysenteriebacillus. Arch. f. Hyg. Bd. LIV. 1906. S. 297—324.

3. Für Bacterium avicidum (der Hühnercholera).

104. Weil, Untersuchungen über Infektion und Immunität bei Hühnercholera. Arch. f. Hyg. Bd. LII. 1905. S. 412—432.
105. Derselbe, Die passive Aggressin-Immunität bei Hühnercholera. Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. 1905. Nr. 16.
106. Derselbe, Die schützenden Eigenschaften des Blutes von aggressinimmunen Hühnercholeratieren. Arch. f. Hyg. Bd. LIV. 1906. S. 149—183.

4. Für das Mycobacterium tuberculosis.

107. Bail, Überempfindlichkeit bei tuberkulösen Tieren. Wiener klin. Wochenschrift. Jahrg. 1904. Nr. 30.
108. Derselbe, Der akute Tod von Meerschweinchen an Tuberkulose. Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. 1905. Nr. 9.
109. Derselbe, Über das Aggressin des Tuberkelbacillus (Polemik gegen Nr. 141a). Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. 1905. Nr. 21.
110. Derselbe, Über Giftwirkung von Tuberkelbazillen beim Meerschweinchen. Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. 1905. Nr. 46.

5. Für den Staphylococcus pyogenes.

111. Hoke, E., Über die aggressive und immunisatorische Wirkung von Staphylokokkenexsudaten. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. L. 1905. S. 541—552.
112. Bail, O., und E. Weil, Kurze Mitteilung betreffend die Aggressivität der Staphylokokken. Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 9.
113. Dieselben, Weitere Versuche über Staphylokokkenimmunität. Ebenda. Nr. 14.
114. Dieselben, Über die Beziehungen von Kaninchenleukozyten zum Staphylokokkengift. Ebenda. Nr. 27.

6. Für den Streptococcus pyogenes.

115. Weil, E., Untersuchungen über die Wirkung aggressiver Flüssigkeiten des Streptococcus pyogenes. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 10.

7. Für den Streptococcus lanceolatus (pneumoniae).

116. Hoke, E., Über die aggressive Wirkung von Diplokokkenexsudaten. Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 14.
117. Derselbe, Weitere Untersuchungen über aggressive Eigenschaften von Körperflüssigkeiten bei der Diplokokkeninfektion. Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 2. S. 41—43.

8. Für das Bacterium pestis[1]).

118.* Hueppe und Kikuchi, Über eine neue sichere und gefahrlose Immunisierung gegen die Pest. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. XXXIX. 1905. S. 610—613.
118a.* Kikuchi, Y., Über die passive Aggressinimmunität gegen Pestbazillen. Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. XIX. 1906. Nr. 30. S. 929.

9. Für das Bacterium septicaemiae haemorrhagicae.

119. Weil, E., Über Aggressinimmunisierung von Schweinen gegen Schweineseuche. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. XLI. 1906. S. 121—125.

10. Für das Bacterium coli.

120a. Salus, Gottlieb, Das Aggressin des Kolibakterium mit besonderer Rücksicht auf seine Spezifität. Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 25.
120b. Salus, Neue biologische Beziehungen zwischen Koli- und Typhusbakterien etc. Archiv f. Hygiene. Bd. LV. 1905/1906.

11. Für den Bacillus subtilis.

121. Weil, Über die Wachstumsmöglichkeit des Heubacillus im Tierkörper. Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. 1905. Nr. 25.
122. Weil und Nakayama, Die Phagozytosebehinderung des Subtilis durch das Subtilis-Aggressin. Berl. klin. Wochenschr. Jahrg. 1906. Nr. 3. S. 70—72.

e) Allgemeines über Aggressin und Erwiderung auf die Einwände der Kritik.

123. Bail, O., Die Aggressivität pathogener Bakterien. Berl. klin.-therap. Wochenschr. 1905. Nr. 37.
123a. Derselbe, Beziehungen zwischen Aggressivität und Leibessubstanz von Bakterien. Münchn. med. Wochenschr. 1905. Nr. 39 u. 40.
124. Bail und Weil, Unterschiede zwischen aggressiven Exsudaten und Bakterienextrakten. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. XXXX. 1906. (15. Jan.) Nr. 3. S. 371—378.
125. Dieselben, Bemerkungen zu dem Aufsatz Citrons: „Über natürliche und künstliche Aggressine". Ebenda. Bd. XLI. H. 5. S. 536 ff.

[1]) Die Arbeiten über das Pestaggressin konnten nicht mehr berücksichtigt werden, da ich zu spät auf sie gestossen bin.

126. Dieselben, Bakterienaggressivität und Bakterienextrakte. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. XLII. 1906. H. 1. S. 51—55; H. 2. S. 139—143; H. 3. S. 241—246; H. 4. S. 335—340; H. 5. S. 437—442; H. 6. S. 546—552.

127. Salus, Gottlieb, Über Aggressine. Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. XIX. 1906. Nr. 28. S. 870—871.

128.* Prettner, M., Über aktive und passive Immunisierung gegen Schweinepest. Zeitschr. f. Infektionskr. d. Haustiere. Bd. I. 1906. Heft 6. S. 451—474.

129.* Titze, C., Die Aggressinhypothese von Bail. Zeitschr. f. Infektionskr. d. Haustiere. Sammelref. Bd. I. 1906. Heft 2/3. S. 233—238.

129a.* Derselbe, Ebenda. H. 4/5?

f) Kritik der Aggressintheorie.

130.[1]) Ballner, F., Untersuchungen über die Aggressinbildung des Bacterium pneumoniae Friedländer. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. XLII. 1906. H. 3. S. 247—251; H. 4. S. 341—344; H. 5. S. 443—448.

131.* Bettencourt, N., Contribution à l'étude des aggressins (1er mémoire). Arch. de l'inst. R. de bactériol. Camara Pestana. Lisbonne. T. I. 1906. Fasc. 1. pag. 77—91.

132. Citron, Julius, Über die Immunisierung mit Exsudaten und Bakterienextrakten. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. XL. 1905. H. 1. S. 153—155.

133. Derselbe, Über natürliche und künstliche Aggressine. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. XLI. 1906. H. 2. S. 230—239.

134. Derselbe, Die Immunisierung gegen Schweineseuche mit Hilfe von Bakterienextrakten. Ein Beitrag zur Aggressinfrage. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. LII. 1905/6. S. 238—262.

135. Derselbe, Die Immunisierung gegen die Bakterien der Hogcholera (Schweinepest) mit Hilfe von Bakterienextrakten. Ebenda. Bd. LIII. 1906. S. 515—553.

136. Doerr, Robert, Über das sogenannte Dysenterieaggressin. Wiener klin. Wochenschrift, 1905. Nr. 42.

137. Derselbe, Über Aggressine. (Vortrag, gehalten auf der ersten Tagung der „Freien Vereinigung für Mikrobiologie" in Berlin am 7. Juni 1906.) Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 25.

138. Derselbe, Dasselbe (Autoreferat). Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. XXXVIII. 1906. Beiheft. S. 14—15.

139. Derselbe, Über die infektionsbefördernde Wirkung steriler Exsudate. Zentralblatt f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. XLI. 1906. Heft 5. S. 497—503 und Heft 6. S. 593—600.

140. Derselbe, Erwiderung auf den Artikel von Salus „Über Aggressine" und die Bemerkungen von Bail in dieser Zeitschrift Nr. 27. Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. XIX. 1906. Nr. 34. S. 1038—1040.

141.[1]) Huntemüller, O., Immunisierung gegen Hühnercholera mit Aggressinen und Bakterienaufschwemmungen. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Orig. Bd. XLII. 1906. Heft 2. S. 170—174.

142. Levy, E., und W. Fornet, Über Filtrataggressine. Deutsche med. Wochenschr. Jahrg. XXXII. 1906. Nr. 26. S. 1039.

143. Pfeiffer und Friedberger, Über antibakteriolytische (antagonistische) Substanzen normaler Sera. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 1.

144. Dieselben, Weitere Untersuchungen über die antagonistische Wirkung normaler Sera. Ebenda. Nr. 29.

145. Pfeiffer, R., und C. Moreschi, Über scheinbar antikomplementäre und Antiambozeptorwirkungen präzipitierender Sera im Tierkörper. Berl. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 2. S. 33—37.

[1]) Konnte nicht mehr berücksichtigt werden.

146.[1]) Pfeiffer und Scheller, Immunisierungsversuche an Tauben gegen Vibrio Metschnikoff. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. Ref. Bd. XXXVIII. 1906. Beilage: Originalbericht über die Tagung der freien Vereinig. für Mikrobiologie. S. 15—25.
147. v. Pirquet, C., und Schick, B., Zur Frage des Aggressins. Wiener klin. Wochenschrift. 1905. Nr. 17.
148. Dieselben, Die Serumkrankheit. (Monographie.) Leipzig und Wien, bei Fr. Denticke, 1905.
149. Dieselben, Überempfindlichkeit und beschleunigte Reaktion. Münchener med. Wochenschr. 1906. Nr. 2. S. 66—69.
150. Sauerbeck, Ernst, Über die Aggressine. Eine experimentelle Studie. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. LVI. 1907. S. 81—112.
151.* Schmidt, Fritz, Immunisierung gegen Schweinepestbazillen mit Autolysaten, Schütteltextrakten und Zerreibungsprodukten dieser Bazillen. (Arb. a. d. hyg. Inst. d. k. tierärztl. Hochschule Berlin. Nr. 9.) 43 S. 8°. Berlin (Schoetz) 1906.
152.* Derselbe, Dasselbe. Inaug.-Diss. (Vet. Med.) Giessen 1906.
153. Wassermann und Citron, Zur Frage der Bildung von bakteriellen Angriffsstoffen im lebenden Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 28.
153a. Wolff, Alfred, Die Endotoxinlehre. Münchn. med. Wochenschr. 1906. Nr. 5.
153b. Derselbe, Die Agressinlehre. (Zusammenfassende Übersicht.) Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. XXXVIII. 1906. S. 641—649 u. 737—743.

Schlusskapitel.

154. Arneth, Die neutrophilen weissen Blutkörperchen bei Infektionskrankheit. Monographie.
155. Bannermann, W. B., Serum-therapie of plague in India. Reports by W. M. Haffkine, and various officers of the plague research laboratory Bombay. Scientific Mem. bei Officers of the med. and sanit. Depart of the Depart of India. N. Ser. Nr. 20. 4°. 73 pag. Calcutta. 1906.
156. Bartel, Lymphatisches System und Tuberkulose-Infektion. Wiener klin. Wochenschrift. 1905. Nr. 34. S. 881—884.
157. Bartel und Neumann, Lymphozyt und Tuberkelbacillus. Zentralblatt f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. XL. H. 4. S. 518—537.
158. Dieselben, Leukozyt und Tuberkelbacillus. Zentralbl. f. Bakt. 1905—1906. Abt. I. Orig. Bd. XL. S. 723—738.
159. v. Behring, E., Moderne phthisiogenetische und phthisiotherapeutische Probleme in historischer Beleuchtung. 8°. XXXVI. 156 S. Marburg. 1905. (Beitr. z. exper. Ther. H. 11.)
160. Bergell, Peter, und Meyer, Fritz, Über eine neue Methode zur Herstellung von Bakteriensubstanzen, welche zu Immunisierungszwecken geeignet sind. Med. Klinik. Jahrg. II. 1906. Nr. 16. S. 412—413.
161. Bertarelli, E., Über den Bacillus prodigiosus und die Theorien von der natürlichen Immunität. Zentralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XXXVII. 1904. H. 4. S. 617—626.
162. Besredka, Des antitoxines solubles typhique, pesteuse et dysentérique. A. P. XX. 1906. Nr. 4. pag. 304—310.
163. Blum, L., Über Präzipitine (Zusammenfassende Übersicht). Zentralbl. f. allgem. Pathol. Bd. XVII. 1906. Nr. 3. S. 81—93.
164. Bordet, Jules, Les propriétés des antisensibilisatrices et les théories chimiques de l'immunité. Ann. de l'Inst. Pasteur. Année XVIII. 1904. Nr. 10. pag. 593—632.
165. Bran et Denier, Recherches sur la toxine et l'antitoxine cholériques. Ann. de l'Inst. Pasteur. Année XX. 1906. Nr. 7. pag. 578—592.

---

1) Konnte nicht mehr berücksichtigt werden.

166. Browing, C. H., und Sachs, H., Über Antiambozeptoren. Berl. klin. Wochenschrift. Jahrg. XLIII. 1906. Nr. 20. pag. 634—636. Nr. 21. pag. 673—676.
167. Bruck, Karl, Über spezifische Immunkörper gegen Gonokokken. Deutsche med. Wochenschr. Jahrg. XXXII. 1906. Nr. 34. S. 1368—1369.
168. Bruckner, J., Christéanu, C., et Ciuca, L., Sérotherapie de la septicémie gonococcique experimentale. Compt. rend. soc. biol. T. LX. 1906. Nr. 22. pag. 1029—1030.
168a. Bumm, E., Über Serumbehandlung bei Puerperalfieber. Berl. klin. Wochenschr. 1904.
169. Craw, J. A., Über die physikalische Chemie der Toxin-Antitoxinreaktion, unter besonderer Berücksichtigung der Neutralisation von Lysin durch Antilysin. Zeitschrift f. physik. Chem. Bd- LII. 1905. H. 5. S. 569—586.
170. Delbet, Paul, Traitement des infections chirurgicales graves par le sérum leucocygéne de Raymond. Petit Presse méd. Belge. Année LVIII. 1906. Nr. 18. p. 413—418.
171. Detre (Deutsch) Ladislaus, und Sellei, Josef, Die Lehre von den normalen Antisubstanzen im Lichte unserer Lipoidtheorie. Wiener klin. Wochenschrift. Jahrg. XVIII. 1905. Nr. 30. S. 807—809.
172. Dieudonné, Aktive Immunisierung gegen Infektionskrankheiten. Münchn. med. Wochenschr. Jahrg. LIII. 1906. Nr. 22. S. 1049—1053.
173. Dudgeon, Leonard S., and Ross, Athole, An investigation into the nature of the phagocytes which aphear withim the first twenty-four hour subsequent to the injection of certain micro-organisms, toxins, and non-bacterial substances. Journ. of path. and bact. T. XI. 1906. pag. 242.
174. Dujardin-Beaumetz, Ed., La sérothérapie de la peste. Bull. de l'Inst. Pasteur. Année IV. 1906. Nr. 11. pag. 473—484.
175. Ehrlich, P., und Sachs, H., Über den Mechanismus der Antiambozeptorwirkung. (Schluss.) Berliner klin. Wochenschr. Jahrg. XLII. 1905. Nr. 20. S. 609—612. 2 Fig.
176. Eisenberg, Philipp, Weitere Untersuchungen über den Mechanismus der Agglutination und Präzipitation. Zentralbl. f. Bakt. etc. ·Abt. I. Orig. Bd. XLI. 1906. H. 1. S. 96—108. 3 Fig. u. I. Teil. (Schluss.) H. 2. S. 240—255. 8 Fig. u. 2. Teil (Forts.) H. 4. S. 459—466 u. H. 6. S. 651—658. H. 7. S. 752—767. H. 8. S. 823—843.
177. Erben, Franz, Über aktive Immunität gegen Rhinosklerom und Pneumobazillen. Zentralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XLI. 1906. H. 3. S. 370—376.
178. Friedberger, E., und Moreschi, E., Über die Antiambozeptoren gegen die komplementophile Gruppe des Ambozeptors. Berl. klin. Wochenschr. Jahrg. XLIII. 1906. Nr. 31. S. 1031—1033.
179. Gay, Frederick P., So-called „Complementoids". Zentralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XL. 1906. H. 5. S. 695—697.
180. Grassberger, R., und Schattenfroh A., Antitoxische und antiinfektiöse Immunität. Sitzungsber. d. kgl. Akad. d. Wiss. Wien. 1905. 8°. 50 p. Sep. Wien (Hölder) 1905.
181. Dieselben, Toxin und Autitoxin. Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. XVIII. 1905. Nr. 15. S. 369—373.
182. Haedicke, Johannes, Über die Bedeutung der Leukozyten bei den Infektionskrankheiten. Zentralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Ref. Bd. XXXVII. 1905—1906. Nr. 4/6. S. 105—111.
183. Hodesmann, Benjamin, Der gegenwärtige Stand der Tuberkulosebehandlung unter besonderer Berücksichtigung des Tuberkulins, Hetols und des Marmorekschen Serums. Diss. med. Leipzig. 1906. 8°.
184. Hoke, Edmund, Über Bakterizidie im normalen und im infizierten Organismus und über die Schutzorgane des Körpers gegen Infektionserreger. Zeitschr. f. Heilk. Bd. XXV. 1904. H. 8. S. 197—240. Abt. F. 51. Tab.

185. Jakoby, Martin, Immunität und Disposition und ihre experimentellen Grundlagen. 8°. VII. 158 p. Wiesbaden (Bergmann) 1906.
186. Kassowitz, Max, Metabolismus und Immunität. Ein Vorschlag zur Reform der Ehrlichschen Seitenkettentheorie. Wiener med. Wochenschr. Jahrg. LVI. 1906. Nr. 21. S. 1026—1031; Nr. 22. S. 1078—1087; Nr. 23. S. 1142—1147; Nr. 24. S. 1198—1203; Nr. 25. S. 1245—1252; Nr. 26. S. 1296—1306; Nr. 27. S. 1347—1355; Nr. 28. S. 1404—1408.
187. de Keersmaecker, Die Behandlung der Urogenitaltuberkulose mit Tuberkulinpräparaten. Zentralbl. f. d. Krankh. d. Harn- u. Sexualorgane. Bd. XVII. 1906. H. 9. S. 473—490.
188. Kisskalt, Karl, Beiträge zur Lehre von der natürlichen Immunität. 2. Teil. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten. Bd. XLVII. 1904. H. 2. S. 243—258; Bd. XLVIII. 1904. H. 1.
189. Kolle, W., und Wassermann, A., Versuche zur Gewinnung und Wertbestimmung eines Meningokokkenserums. Deutsche med. Wochenschr. Jahrg. XXXII. 1906. Nr. 16. S. 609—612.
190. Kraus, Rudolf, Die Fortschritte der Immunitätsforschung. Zentralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Ref. Bd. XXXVIII. 1906. Beiheft. S. 1—11.
191. Kraus, R., und Dörr, R., Das Dysenterieserum. Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. XIX. 1906. Nr. 30. S. 929—931.
192. Lambotte et Stiennon, Alexine et leucocyte. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XL. 1905/06. H. 2. S. 224—230; H. 3. S. 393—399 u. H. 4. S. 503—518.
193. Landsteiner, K., 1. Über Adsorptionsverbindungen; 2. Über den Immunisierungsprozess. Zentralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Ref. Bd. XXXVIII. 1906. Beiheft. S. 25—27.
194. Landsteiner, Karl, und v. Eisler, Über die Wirkungsweise hämolytischer Sera. Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. XVII. 1904. Nr. 24. S. 676—678.
195. Landsteiner, Karl, und Reich, Mathias, Über Unterschiede zwischen normalen und durch Immunisierung entstandenen Stoffen des Blutserums. Zentralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XXXIX. 1905. H. 6. S. 712—717.
196. Lenhartz, Über die epidemische Genickstarre. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. LXXXIV. 1905.
197. Liefmann, H., Über die Komplementalablenkung bei Präzipitationsvorgängen. Berliner klin. Wochenschr. Jahrg. XLIII. 1906. Nr. 15. S. 448—452.
198. Loew, L., Immunity and adaptation. Biol. Bull. of the Marine Biol. Laborat. Woods Holl., Mass Vol. IX. 1905. Nr. 3. S. 141.
199. Macfaydan, Allan, Über die Eigenschaften eines von Ziegen gewonnenen Antityphusserums. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. XLI. 1906. S. 266.
200. Derselbe. Upon an anticholeraserum. Lancet. 1906. Vol. II. Nr. 8. S. 494—496.
201. Madsen, Th., und Noguchi, H., Gifte und Gegengifte. Zentralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Ref. Bd. XXXVII. 1905. Nr. 11/14. S. 367—373.
202. Manwaring, Wilfred H., On hemolytic „complementoid". Trans. of the Chicago pathol. Soc. Vol. VI. 1905. Nr. 10. pag. 351—358.
203. Derselbe, On the so-called complementoid of hemolytic serum. Zentralbl. für Bakt. etc. Abt I. Orig. Bd. XLI. 1906. H. 4. S. 455—459.
204. Marino, F., Immunisation du cobaye et du lapin contre le charbon et questions relatives à l'immunité anticharbonneux. Compt. rend. soc. biol. T. LX. 1906. Nr. 6. pag. 306—308.
204a. Meinicke und Jaffé, Über die Bindungsverhältnisse der Choleravibrionen etc. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. LII. 1905. S. 416—494.
205. Meyer, Fritz, Der heutige Stand der Streptokokkenserumtherapie. Therapie d. Gegenwart. Jahrg. XLVII. 1906. H. 1. S. 32—36 u. Schluss H. 2. S. 77—80.
206. v. Mikuliez, Versuche über Resistenzvermehrung des Peritoneums gegen Infektion bei Magen- und Darmperforation. Arch. f. klin. Chir. Bd. LXXIII. 1904. H. 2. S. 347. (Ausführl. Referat im Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. XXXVI. 1905. S. 72.

207. Miyake, H., Experimentelle Studien zur Steigerung der Widerstandsfähigkeit der Gewebe gegen Infektion. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. XIII. 1904. H. 4/5. S. 719—752.

208. Müller, Paul Theodor, Zur Theorie der natürlichen antibakteriellen Immunität. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. XXXIV. 1903. S. 458—463, 550—556, 700—718.

209. Derselbe, Vorlesungen über Infektion und Immunität. 8°. VI. 252 S. 16 Fig. Jena (Fischer) 1904.

210. Pankow, Zur Steigerung der Widerstandskraft des Organismus durch künstliche Leukozytose. Hegars Beitr. z. Geburtsh. u. Gyn. Bd. IX. 1905. H. 3. Ref. im Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. XXXVII. 1906. S. 669.

211. Pfeiffer, R., und Friedberger, E., Über antibakteriolytische) antagonistische) Substanzen normaler Sera. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 1.

211a. Dieselben, Weitere Untersuchungen über die antagonistische Wirkung normaler Sera. Ebenda. Nr. 29. S. 1145—1147.

212. Dieselben, Beitrag zur Lehre von den antagonistischen Serumfunktionen. Zentralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XLI. 1906. H. 2. S. 223—229.

213. Petterson, Alfred, Über die bakteriziden Leukozytenstoffe und ihre Beziehung zur Immunität. Zentralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XXXIX. 1905. H. 4. S. 423—437; H. 5. S. 613—624.

214. Derselbe, Über die Bedeutung der Leukozyten bei der intraperitonealen Infektion des Meerschweinchens mit Typhusbazillen. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. XL. 1906. H. 4. S. 537—548.

215. Polano, Über Prophylaxe der Streptokokkeninfektion bei Geburt und Operation durch aktive Immunisierung. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. LVI. 1905. S. 468—481.

216. Rogers, John, The treatment of gonorrheal rheumatism by an antigonococcus serum. Journ. Amer. med. assoc. Vol. XLVI. 1906. Nr. 4. S. 261—262.

217. Römer, Paul H., Zur Präventivtherapie der Rindertuberkulose nebst kritischen Studien zur Tuberkulose-Infektionsfrage. Beitr. z. Klinik d. Tuberk. Bd. IV. 1906. H. 4. S. 341—411.

218. Schmidt, Fritz, Immunisierung mit intrazellulären Toxinen. Zeitschr. f. Infektionskr. d. Haustiere. Sammelref. Bd. I. 1906. H. 2/3. S. 238—244.

219. Schmitz, Karl, Untersuchungen über das nach der Lustigschen Methode bereitete Choleravaccin. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. LII. 1905. H. 1. S. 1—30.

220. Schreiber, Über Impfungen speziell über Erfahrungen bei den Impfungen gegen den Schweinerotlauf. (Schluss.) Österreich. Monatsschr. f. Tierheilk. Jahrg. XXXI. 1906. Nr. 2. S. 56—68. 12 Fig.

221. Serkowski, Stanislaw, Aktive Immunisierung gegen die Cholera. St. Petersb. med. Wochenschr. Jahrg. XXXI. 1906. Nr. 13. S. 131—135; Nr. 14. S. 143—147; Nr. 15. S. 153—156.

222. Shibayama, G., Zur Agglutinoidfrage. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. XLII. 1906. H. 1. S. 64—68.

223. Sobernheim, G., Beitrag zur Beurteilung des Milzbrandserums und der Simultanmethode bei Milzbrand. Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere. Bd. I. 1906. H. 6. S. 442—450.

224. Sobernheim und Jacobitz, Über Wirkungsweise und Wirkungsgrenzen der antibakteriellen Heilsera Berliner klin. Wochenschr. Jahrg. XLI. 1904. Nr. 26. S. 692—695; Nr. 27. S. 735—739.

225. Stadie, A., Über die Immunisierung gegen Milzbrand nach Sobernheim. Zeitschrift f. Infektionskr. der Haustiere. Bd. I. 1906. H. 2/3. S. 127—143.

226. Tauber, Siegfried, Zur Serumbehandlung der croupösen Lungenentzündung. Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. XIX. 1906. Nr. 11. S. 295—299.

227a. Tiberti, Über die immunisierende Wirkung des aus dem Milzbrandbacillus extrahierten Nukleoproteids auf Schafarten. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. XL. 1905—1906. S. 742—744.

227b. Tizzoni, Über die Zerstörung des Fränkelschen Pneumococcus im Blute immunisierter und hypervaccinierter Tiere. Zentralblatt für Bakteriol. Abt. I. Ref. Bd. XXXVI. 1905. S. 25—47.

228. Turró, R., und Piy Suner, A., Der Mechanismus der natürlichen Immunität auf physiologischer Grundlage. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. XXXIX. 1905. H. 1. S. 55—61 u. (Schluss) Zentralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. XXXIX. 1905. H. 2. S. 149—159.

229. Vaillard, L., et Dopter, Ch., Sur le sérum anti-dysentérique. Bull. de l'Acad. de méd. Sér 3. T. LV. 1906. Nr. 8. S. 265—275.

230. Dieselben, Le sérum antidysentérique. Ann. Inst. Pasteur. XX. 1906. S. 321 bis 353.

231. Wassermann, A., und Bruck, E., Experimentelle Studien über die Wirkung von Tuberkelbazillenpräparaten auf den tuberkulös erkrankten Organismus. Deutsche med. Wochenschr. Jahrg. XXXII. 1906. Nr. 12. S. 449—454.

232. Wassermann, A., und Citron, Jules, Die lokale Immunität der Gewebe und ihre praktische Wichtigkeit. Deutsche med. Wochenschr. Jahrg. XXXI. 1905. Nr. 15. S. 573—575.

233. Dieselben, Über die Bildungsstätten der Typhusimmunkörper. Ein Beitrag zur Frage der lokalen Immunität der Gewebe. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. L. 1905.

234. Weiss, Gustav, Die diagnostische und therapeutische Anwendung des Tuberkulins. (Forts.) Zentralbl. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. IX. 1906. Nr. 17. S. 651—661.

235. Winckelmann, Die Behandlung der fibrinösen Pneumonie mit Römers Pneumokokkenserum. Münchn. med. Wochenschr. Jahrg. LIII. 1906. Nr. 1. S. 25—29.

236. Wolff, Alfred, Untersuchungen über einige Immunitätsfragen. Berliner klin. Wochenschr. Jahrg. XLI. 1904. Nr. 42. S. 1105—1110; Nr. 43. S. 1131—1134; Nr. 44. S. 1156—1158.

237. Derselbe, Grundgesetze der Immunität. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. XXXVII. 1904. S. 390—397, 566—576, 684—706.

238. Derselbe, Die Endotoxinlehre. (Antwort auf einen Artikel von v. Pirquet und Schick.) Münchn. med. Wochenschr. 1906. Nr. 5. S. 217.

239. Zangger, Über die Funktionen des Kolloidalzustandes bei den Immunkörperreaktionen. Zentralblatt für Bakt. etc. Abt. I. Ref. Bd. XXXVI. 1905. Nr. 6/7. S. 161—168.

Einleitung.

Im folgenden soll von Arbeiten aus dem Gebiete der Immunitätsforschung die Rede sein, die nicht nur, wie bis vor kurzem ausnahmslos, die herrschenden Theorien durch neue Tatsachen zu belegen, im günstigsten Falle hier oder dort noch etwas auszubauen suchen, von Arbeiten vielmehr, die über diese Theorien hinausgehen und durch neue Befunde hindurch zu neuen Ausblicken, zur Erkenntnis früher übersehener Zusammenhänge führen oder doch zu führen versprechen. Wir meinen die Literatur über Opsonine, Bakteriotropine und Aggressine.

Arbeiten der ersten Art werden insofern freilich auch berücksichtigt werden, als sie, bewusst oder unbewusst, wenigstens die Möglichkeit neuer Auffassungen oder doch Widersprüche mit den bisher vertretenen Anschauungen in sich tragen.

Endlich müssen noch Beiträge Beachtung finden, die ohne bestimmte theoretische Stellungnahme den Kreis unseres Wissens in irgend einer Richtung wesentlich erweitern. Denn die Kritik soll zu einem Ausblick auf die Wege führen, die künftig mit Gewinn begangen werden können.

A. Die herrschenden Theorien über Immunität als Ausgangspunkt.

Eine Skizzierung des Bildes, das die Immunitätsforschung bis vor kurzem bot, dürfte zur Einführung am Platze sein, um so mehr, als die neuen Tatsachen keineswegs durch Zufall oder von ferngelegenen Standpunkten aus, sondern bei engster Fühlung mit den voraufgegangenen Bemühungen gewonnen worden sind, um so mehr auch, als die neuen Theorien mit den älteren nicht nur historisch, sondern auch logisch aufs engste verknüpft sind. Wir beschränken uns hierbei auf die Wiedergabe des Inhalts der Theorien; deren Begründung findet man im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann in Band IV, 1, erschienen 1904, und zwar für die zelluläre Phagozytentheorie von Metschnikoff, für die humorale Theorie von Friedberger (Bakterizide Sera), Paltauf (Agglutinine) und Kraus (Präzipitine) verfasst.

Mit etwas älterem Datum, 1902, liegen bekanntlich zwei sehr ausführliche Werke vor: über die Phagozytentheorie von Metschnikoff (L'immunité dans les maladies infectieuses, Paris, 1901. Deutsch, autorisiert, von Julius Meyer, bei Gustav Fischer, Jena, 1902)[1]; über die humorale Lehre, in der herrschenden Form der Ehrlichschen Seitenkettentheorie, von Aschoff („Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse", in der Zeitschrift für allgemeine Physiologie, Bd. I, Heft 3, 1902 und als anastatischer Neudruck bei Gustav Fischer, Jena, 1905).

Ferner kommen in Betracht, mit ihren ersten Kapiteln, die Werke von Deutsch und Feistmantel („Die Impfstoffe und Sera"), bei Georg Thieme, 1903, und Dieudonné („Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie", 4. Auflage), bei J. A. Barth, 1905; endlich P. Th. Müller („Vorlesungen über Infektion und Immunität"), bei G. Fischer, 1904. —

Mannigfach waren ursprünglich die Versuche, die weitgehenden Unterschiede im Verhalten höherer Organismen gegenüber verschiedenen Mikroben — die tödliche Erkrankung bei Einverleibung der einen, die völlige Indifferenz bei Einverleibung der anderen Bakterienart und alle

[1]) Bezüglich der Unterschiede in Metschnikoffs Darstellungen aus dem Jahre 1904 und 1902 (bezw. 1901) vergleiche „Histor. Nachtrag" (Ende des Kapitels).

die zwischenliegenden Möglichkeiten — zu erklären. Die Verhältnisse, in denen man zunächst die Ursache der Immunität erblickte, wie Mangel an geeigneten Nährstoffen, ungünstige chemische Reaktion der Körpersäfte u. a., haben sich bald als Faktoren von höchstens nebensächlicher Bedeutung herausgestellt. Dagegen wird für zwei andere Hypothesen das Für und Wider seit bald einem Vierteljahrhundert erwogen, ohne dass es bis heute zu einer Entscheidung gekommen wäre.

Es ist einerseits die humorale Immunitätstheorie, von Fodor ins Leben gerufen, dann in Flügges Laboratorium und von Buchner fester begründet, endlich von Pfeiffer, Bordet und besonders von Ehrlich zu einem geschlossenen Lehrgebäude ausgebaut; auf der andern Seite die zelluläre Phagozytentheorie von Metschnikoff. Findet nach der einen Lehre die Verhinderung des Überwucherns eingedrungener Bakterien dank der Wirkung keimfeindlicher Stoffe der Körpersäfte statt, so sind es nach der anderen bestimmte bewegliche Körperzellen, die durch Aufnahme und nachfolgende Verdauung der Parasiten die Infektion verhüten. Der ursprüngliche schroffe Gegensatz zwischen den beiden Theorien hat sich freilich bald in Vermittelungsversuchen verwischt. Schon Buchner nahm für sein Alexin die Herkunft aus den polynukleären Leukozyten, den Hauptphagozyten nach Metschnikoff, an, und die spätere kompliziertere Auffassung der Humoralpathologen ist der Wertschätzung der Leukozyten insofern gerecht geworden, als sie, zum mindesten für die eine der beiden Komponenten der „Bakteriolysine", die gleiche Abstammung anerkennt. Doch ist hier der Zusammenhang von aktivem Säftebestandteil und Zelle durchweg als vitale Sekretion gefasst, während Metschnikoff bis heute daran festhält, dass die bakteriolytische Substanz bezw. deren wichtigere Komponente nicht nur ein Produkt der Zellen sei, sondern, unter natürlichen Verhältnissen, auch bloss innerhalb der Zellen zur Wirkung komme[1]).

Stellen wir die Kernpunkte der beiden Lehren etwas ausführlicher einander gegenüber, so ergeben sich für die **humorale Theorie** die Sätze:

[1]) Wir brauchen wohl kaum zu bemerken, dass wir die Ehrlichsche Theorie, wenn wir sie, mit der Pfeifferschen, als humorale Theorie der Immunität der Phagozytentheorie Metschnikoffs als einer zellulären gegenüberstellen, keineswegs etwa in Gegensatz bringen zur Zellularpathologie; auch für Ehrlich steht ja, wie wohl nur selbstverständlich, am Anfang der Veränderungen, um die es sich beim Immunisierungsprozess handelt, eine Zellveränderung; von einer Parallelisierung mit der alten Humoralpathologie kann somit nicht die Rede sein; wir glaubten die Ausdrücke „zellulär" und „humoral" trotzdem hier brauchen zu sollen, weil wir keine kürzeren und prägnanteren kennen, um zwei Anschauungen zu bezeichnen, deren Hauptunterschied darin besteht, dass die eine den Kampf zwischen Parasit und Wirtstier in die Körpersäfte, die andere in Körperzellen verlegt; dass auch die erste die Kampfmittel aus Zellen herleitet, ist heutzutage wohl selbstverständlich.

Natürliche und erworbene Immunität ist der Anwesenheit von zwei Substanzen in der Blutflüssigkeit zuzuschreiben; diese Substanzen haben unter sich und zu den Bakterien folgendes Verhältnis: die eine fixiert sich auf die Bakterien, ohne diese zunächst in sichtlicher Weise zu alterieren: sie vermittelt vielmehr die Einwirkung des zweiten Körpers, sei es durch einfache chemische Bindung, (Ehrlichs Ambozeptor), sei es durch Schaffung einer bestimmten Disposition des Bakteriums (Bordet: Substance sensibilisatrice). Die Zerstörung ist der Wirkung des zweiten Körpers zu verdanken, den Ehrlich als Komplement, Bordet als Alexin bezeichnet. Der ganze Prozess spielt sich in der Körperflüssigkeit, ausserhalb der Zellen ab. Im natürlich immunen Tier sind diese beiden Substanzen von Anfang an in genügender Menge vorhanden. Bei empfänglichen Tieren bilden sie sich reichlicher erst unter dem Einfluss der Infektion und führen so zur erworbenen Immunität, doch vermehrt sich wahrscheinlich im wesentlichen nur der Ambozeptor, weshalb er auch Immunkörper heisst. Nach Ehrlich (Seitenkettentheorie) handelt es sich hier durchaus nicht etwa um eine teleologisch zu verstehende Schutzmassregel gegenüber den Infektionserregern, sondern nur um eine Modifikation eines fundamentalen Vorganges im Zellchemismus, und zwar im Apparat der Seitenketten. Diese Seitenketten — komplizierte Moleküle, die dem Protoplasmakern organisch angegliedert sind als Vermittler mit den Chemismen der Umgebung — haben normalerweise die Funktion, die Moleküle der Nahrungsstoffe zu verankern und chemisch umzuwandeln; die Verankerung geschieht nach Art einer einfachen chemischen Bindung durch einen bestimmten Komplex des Seitenmoleküls, die haptophore Gruppe; die chemische Veränderung — nennen wir sie kurz Verdauung, denn um eine solche handelt es sich — durch einen anderen Komplex, die zymophore Gruppe. Dieser zweite Komplex kann mit dem ersten ein untrennbares Ganze bilden; bei den Seitenketten, die gegenüber den Bakterien von Bedeutung sind, ist er dagegen selbständig, kreist zunächst in den Säften und muss, wenn die Seitenkette in Funktion treten soll, sich erst, ganz wie das Molekül des Nahrungsstoffes, an eine bestimmte Gruppe des Seitenmoleküls chemisch binden, daher diese Gruppe, als nach zwei Seiten bindungsfähig, Ambozeptor heisst; das ergänzende, zymophore Molekül heisst Komplement. Die Einzelheiten des Vorgangs sind noch unklar, so zunächst die Art der Einwirkung der zymophoren Gruppe (Übertragung von Schwingungen?), dann die Art und Weise, in der die Produkte der Verdauung für die Zelle nutzbar werden. Doch ist dies für unsere Zwecke ohne Belang. Die Seitenkette, oder wie Ehrlich neuerdings, der grossen Komplikation dieser Ketten Rechnung tragend, lieber will, die Seitenmoleküle sind also normalerweise in der Regel sessile Apparate, Verdauungsorganoïde,

der Zellen. Gegenüber den Bakterien werden sie auf folgende Weise von Bedeutung: Es können Bakterien chemische Komplexe von der Konstitution derjenigen enthalten, die die Bindung der Nahrungsmoleküle an die aktive Seitenkette ermöglichen; zwischen ihnen und den Seitenmolekülen kann es also zur Bindung kommen. Das Bakterium, oder auch nur sein bindungsfähiger Komplex — wenn losgelöst, als freier Bakterienrezeptor —, wird nun, weil im übrigen von anderer Konstitution als das Nahrungsmolekül, als Fremdkörper empfunden und mitsamt der Seitenkette, dem „Zell-Rezeptor“ (oder Ambozeptor), abgestossen. Die zymophore Gruppe bezw. das Komplement des Zellrezeptors entfaltet nun nach Ehrlich, wenn an ihm das ganze Bakterium und nicht etwa bloss ein freier Bakterienrezeptor sitzt, seine verdauende Tätigkeit: Das Bakterium wird zerstört. Der abgestossene Zellrezeptor wird ersetzt; die Regeneration geschieht aber im Übermass; so kommt es unter fortdauernder Abstossung der neugebildeten Moleküle zur Anhäufung freier Zellrezeptoren oder Ambozeptoren, der Immunkörper der Bakteriologen, in den Säften; diese freien Ambozeptoren können nun die Bakterien bezw. Bestandteile derselben abfangen, noch bevor sie zur Fixation an die Zellen kommen und dort ihre mehr oder weniger verhängnisvolle Rolle spielen. Die zymophore Gruppe, die als Komplement ebenfalls in den Säften kreist, ergänzt die Verbindung von Ambozeptor und Bakterium. Diejenigen Ambozeptoren, die nach der Bakterien-Zersetzung meist noch in grossem Überschuss vorhanden sind, können samt dem Komplement mit dem Blut bezw. dem Serum auf andere Tiere übertragen werden und so passive Immunität erzeugen.

Der Ambozeptor ist für jede Bakterienart ein anderer; desgleichen, nach Ehrlich, das Komplement; nach Bordet gibt es nur ein einziges Komplement, das „Alexin“. Nach der Humoralpathologie ist aber die Immunität somit spezifisch.

Manche Punkte, auch abgesehen vom Mechanismus der gegenseitigen Beeinflussung von Nahrungsmolekül, bezw. Bakterium und Zelle, bedürfen noch der Aufklärung, insbesondere ist man über den Ort und die Bedingung der Immunkörperbildung durchaus noch nicht einig: Ehrlich nahm zunächst an, dass die Immunkörper von den Zellen gebildet werden, gegenüber denen das Bakterium eine schädliche Wirkung entfaltet; daher blieb, von weiteren Widersprüchen ganz abgesehen, die natürliche Immunität gegenüber den zahllosen harmlosen Saprophyten völlig unerklärt. Jetzt wird die Immunkörperbildung gern, ohne dass man der Schädigung der Zellen als auslösendem Moment die Bedeutung wie früher beimisst, in Knochenmark und Milz verlegt. Das Komplement soll, wie erwähnt, aus den Leukozyten stammen. Doch können wir diese Fragen hier übergehen. Im allgemeinen muss gesagt werden,

dass die humorale Theorie in der Ehrlichschen Fassung sich durch eine Klarheit der Vorstellungen auszeichnet, die in biologischen Disziplinen bisher kaum erhört ist. Die Probleme von Bedeutung, die ungelöst bleiben, sind nicht mehr eigentlich biologischer Natur; ihre Lösung kann mit Fug und Recht der Chemie überbunden werden.

Die **Phagozytentheorie** von Metschnikoff andererseits nimmt an, dass der Körper die natürliche wie die erworbene, die aktive wie die passive Immunität der unmittelbaren Betätigung von Zellen, den Phagozyten verdankt. Dringen Bakterien in den Körper ein, so werden sie von den Phagozyten aufgenommen und verdaut und zwar mit Hilfe eines Fermentes, das Metschnikoff schon vor längerer Zeit mit dem Alexin von Buchner und Bordet, den Komplementen Ehrlichs identifizierte. Im scharfem Gegensatz zur Humoralpathologie stellt sich die Phagozytentheorie durch die Behauptung, dass das bakterienverdauende Ferment natürlicherweise nur in der Zelle zur Wirkung kommt; in die Säfte geht es nur unter bestimmten abnormen Verhältnissen über, wie sie die gewöhnliche Art des Experimentierens mit sich bringt; diese Verhältnisse (Shockwirkung bei der intraperitonealen Injektion) bedingen eine Zerstörung der Phagozyten („Phagolyse“) und dadurch eben einen Austritt des Fermentes. Der Immunkörper spielt nach Metschnikoff nur eine sekundäre Rolle; er ist zum Zustandekommen der Bakterienzerstörung durch die Phagozyten durchaus nicht unentbehrlich. So beruht auch die Empfänglichkeit eines Tieres gegen ein bestimmtes Bakterium nicht im Fehlen eines Immunkörpers, sondern vielmehr im Ausbleiben der Phagozytose. Die Immunität umgekehrt, die angeborene wie die erworbene, die passive wie die aktive, ist durch energische Phagozytose charakterisiert; auch bei der hochgetriebenen erworbenen Immunität kommt den Immunkörpern höchstens die Bedeutung eines unterstützenden Momentes zu. Wo an Stelle ursprünglicher Empfänglichkeit die Unempfänglichkeit treten soll, müssen die Phagozyten zur Aktivität „erzogen“ werden. Zu dieser Erziehung trägt bei — oder es bedingt sie ausschliesslich — die Bildung von Substanzen, die die Phagozyten zur Entfaltung ihrer antibakteriellen Fähigkeiten aufreizen, anstacheln, die „Stimuline“; diese Stoffe kreisen frei in den Säften; sie sind es, die bei Übertragung von Immunserum den Zustand der passiven Immunität erzeugen. Also — neuer Gegensatz zur Auffassung der humoralen Theorie! — die Vorgänge bei der Immunisierung richten sich nicht direkt gegen den Eindringling, sie bestehen vielmehr in einer komplizierten Umstimmung von Körperelementen zu erhöhter Aktivität, für welche Umstimmung eine klare Vorstellung Metschnikoff selbst zu fehlen scheint.

Der Vorwurf ist der Phagozytentheorie überhaupt nicht zu ersparen, dass sie an manchen Punkten etwas unklar bleibt. Zunächst ist die Auseinandersetzung mit den Tatsachen der Gegner eine ungenügende; vor allem bleibt die Rolle der Immunkörper doch sehr im Dunkeln. Aber auch auf ihrem eigensten Gebiet lässt sie vielfach unbefriedigt. So wird man vergeblich nach einer genauen Fassung des Unterschiedes zwischen Bakterien, die sich im Körper halten können und solchen, die sicher zerstört werden, suchen; wir erfahren nur, dass ersteren gegenüber die Phagozytose unterbleibt; der Grund ihres Ausbleibens wird aber nicht bestimmt angegeben. Einmal scheint Metschnikoff einfache Unempfindlichkeit der Zellen infolge Mangels positiv chemotaktischer Bakterienprodukte, ein andermal Abschreckung durch negativ chemotaktischen Produkte anzunehmen. Noch viel weniger bestimmt gefasst erscheint der Vorgang der Immunisierung. Kann man sich im Falle der aktiven Immunisierung für die „Erziehung“ der Leukozyten in einer Art Gewöhnung noch eine wenigstens durch Analogien gestützte Vorstellung bilden, so will der Versuch, sich von den Vorgängen bei der passiven Immunisierung ein Bild zu machen, besonders angesichts der Spezifität auch der passiven Immunität, schwer gelingen, denn, begegnet auch die Vorstellung einer Exzitation der Zellen keinen allzugrossen Schwierigkeiten, so wird man sich doch wohl kaum klarmachen können, weshalb die exzitierte Zelle ihre gesteigerte Tätigkeit nun elektiv nur gegenüber einer einzigen Bakterienart entfaltet. Auch die Entstehung der Stimuline bleibt völlig unerklärt. —

Die neuen Theorien, über die hier berichtet werden soll, haben naturgemäss alle gemeinsam den Anschluss an die Lehre, die noch der Ergänzung fähig ist, die Lehre Metschnikoffs. Sie setzen durchweg da ein, wo nach obiger Darstellung die Phagozytentheorie tatsächlich sehr der Ergänzung bedürftig war. Die **Opsonintheorie** tritt dabei weniger revolutionär und weniger schöpferisch auf; sie nimmt sich ausschliesslich des Punktes an, der oben zuerst Erwähnung fand, des Verhältnisses der aktiven Serumsubstanzen zur Wirkung der Phagozyten; desgleichen die Theorie der **Bakteriotropine**: Bakteriolyse kommt höchstens in Ausnahmefällen vor, die eigentliche Immunität, die angeborene wie die erworbene, ist das Produkt des Zusammenwirkens von Säftebestandteil und Zelle, in dem Sinne, dass die Fähigkeit zur Bakterienzerstörung zwar einzig den Zellen innewohnt, die Einwirkung der Säfte auf die Bakterien aber die notwendige Bedingung für die Aufnahme der Bakterien durch die Zelle ist. Inwiefern sich die eng verwandten Theorien der **Opsonine** und **Bakteriotropine** voneinander unterscheiden, wird bei der Einzelbesprechung der Theorien sich ergeben.

Die **Aggressintheorie** scheint auf den ersten Blick von den genannten Theorien durchaus verschieden. Denn sie geht — übrigens im Gegensatz auch zu allen früheren Theorien — von dem Gedanken aus, dass die Infektiosität eines Bakteriums in einem besonderen Verhalten des Bakteriums, nicht des Organismus, den es infiziert, ihre Ursache hat: Nicht deshalb, weil dem Körper zufällig ein passender Ambozeptor oder ein passendes Opsonin fehlt, kann das Bakterium sich im Körper halten, sondern deshalb, weil er die sonst unfehlbaren Verteidigungsmassregeln durch „Angriffstoffe" lahmlegt; es nimmt die Aggressintheorie ferner insofern eine Sonderstellung ein, als sie die Leukozyten allein als zureichende Schutzwehr anerkennt, in voller Übereinstimmung mit Metschnikoff. Der Unterschied gegenüber Metschnikoff ist erstens in der klaren Fassung der Infektiosität als Aggressivität gegeben, ferner in der Auffassung der Immunität als einer Neutralisation der Angriffsstoffe, „Aggressine" durch Gegenstoffe „Antiaggressine", die in den Säften kreisen. Von der Auffassung der Immunität aus lässt sich nun aber die Brücke zur Opsonin- und Bakteriotropintheorie hinüberschlagen. Denn es steht einer Identifizierung der Opsonine und Bakteriotropine mit den Antiaggressinen von vornherein nichts entgegen.

In der Tat haben auch die Begründer der Bakteriotropintheorie die Bakteriotropine als Gegenkörper von Bakterienprodukten aufgefasst, auf deren Dasein die Infektiosität beruht, von Stoffen also, die mit den Aggressinen begrifflich identisch sind; ein Anhänger der Opsonintheorie hat eine entsprechende Hypothese aufgestellt.

Übrigens hat auch die Aggressintheorie ihren Ausgangspunkt vom Studium der Immunität genommen, ist also, wie die Theorie der Opsonine und Bakteriotropine, von Bestandteilen der Säfte, antibakteriellen Gegenkörpern ausgegangen, die nicht direkt schädigend, bakteriolytisch wirken, sondern durch Begünstigung oder Ermöglichung der Phagozytose.

Durchweg werden Metschnikoffs Stimuline abgelehnt.

Das Ergebnis ist eine Phagozytentheorie, die der älteren gegenüber den Vorzug grösserer Klarheit, grösserer Bestimmtheit hat.

Dass auch sie nicht alles erklärt, wird das Schlusskapitel zeigen; dieses bringt auch einen Versuch, die Lücken, die offen bleiben, auszufüllen.

B. Die neuen Theorien über Immunität.

Ia. Die Opsonintheorie.

(Wright).

Sie nimmt, wie angedeutet, eine Mittelstellung zwischen dem Standpunkt der Phagozytenlehre und dem der Humoralpathologie ein.

Sie ist der Überzeugung, dass die auffallende Tätigkeit der Leukozyten nicht ohne Bedeutung für die Verteidigung des Organismus sein kann, ja sie sieht sogar in den Leukozyten den vorzüglichen Ort der Bakterienzerstörung; aber sie hält eine Einwirkung des Serums auf die Bakterien für unumgänglich nötig, damit die Aufnahme der Bakterien durch die Zellen zustandekomme. Die Körpersäfte bereiten die Bakterien zur Aufnahme, zum „Schmause“ vor: die hierbei wirksamen Stoffe heissen deshalb „Opsonine“ nach dem Verbum opsono, auch obsono = ich sorge für Nahrung, bereite für die Küche, für die Mahlzeit vor (Wright & Douglas [13]).

Schon eingangs wurde betont, dass die Theorie ihre Geschichte hat.

Ältere Vorarbeiten.

Eine Beziehung zwischen den bakteriziden Kräften der Säfte und den Leukozyten hatte man, wie oben erwähnt, schon frühe angenommen: Seit Buchner sah man auf humoralpathologischer Seite fast allgemein in den Leukozyten die Quelle zunächst der Alexine, dann der Komplemente. Die Bakterien sollten zwar in den Säften abgetötet werden, die Leukozyten aber wenigstens zum Teil die Mittel zur Vernichtung liefern.

Metschnikoff seinerseits schrieb, woran auch schon erinnert wurde, Substanzen der Körpersäfte, wenigstens für die erworbene Immunität, gleichfalls eine Bedeutung zu, insofern, als die Phagozyten unter dem Einfluss solcher Substanzen eine gesteigerte Tätigkeit entfalten sollten; doch handelte es sich nach ihm hierbei, wenigstens in der Hauptsache, nicht um die bakteriziden Stoffe der Humoralpathologen, deren Wirkung sich gegen die Bakterien richtet, sondern um andere, die direkt anreizend auf die Phagozyten wirken.

Eine dritte Auffassung, deren bisher, als einer später vergessenen, in obiger Skizze der herrschenden Meinungen nicht Erwähnung geschah, hatte sich daneben schon vor Jahren geltend gemacht; nach ihr war der Ort der Bakterienvernichtung das Innere der Leukozyten wie bei Metschnikoff; die eigentlich bakterizide, die fermentartige, lösende Komponente der antibakteriellen Serumstoffe, das Komplement, stammte also nicht nur aus den Zellen, sondern kam auch in diesen zur Wirkung;

der Immunkörper dagegen diente dazu, die Phagozytose zu erleichtern und damit die Bedingung zur Bakterienauflösung zu schaffen. Hiernach war also die Phagozytose im Serum (resp. Blut) deshalb erhöht, weil das Serum die Bakterien zur Aufnahme in die Zellen präparierte, nicht also durch Beeinflussung der Leukozyten (Bordet, später Levaditi, Sawtschenko, zuletzt [1904] Metschnikoff selbst).

Eine vierte Ansicht deckt sich mit der vorigen, indem sie gleichfalls Serumbestandteile auf die Bakterien im Sinne einer Erleichterung der Phagozytose wirken lässt. Doch kam dieser Einfluss nach ihr nicht den Immunkörpern zu, denn die Phagozytose konnte durch Sera gesteigert werden, die der Bakterizidie durchaus bar waren; es mussten also unbekannte Stoffe neben den Immunkörpern im Serum vorhanden sein. Denys und Leclef (3) haben 1895 diese Auffassung ins Leben gerufen, mehrere Autoren schlossen sich ihr an (5).

Diesen Stoffen einen Namen gegeben und für sie eine bestimmtere Vorstellung oder doch gewisse Unterscheidungsmerkmale gegenüber den Immunkörpern geliefert zu haben, ist das Verdienst von Wrights Opsonintheorie aus dem Jahre 1903.

Wright wurde jedoch zu seinen Studien nicht unmittelbar durch die Arbeit der genannten Autoren angeregt, sondern durch Vermittlung von Leishman.

Leishmans Vorarbeit.

Leishman (9) hat vor Wright das Bedürfnis empfunden, beim Studium des Immunisierungsprozesses die Phagozytose wiederum in den Bereich der Beobachtung zu ziehen. Mit Wright in demselben Laboratorium arbeitend, war er Zeuge der vergeblichen Bemühungen gewesen, Agglutination und Bakterizidie, die im Serum von Typhus-Rekonvaleszenten und Immunisierten so ausgesprochen waren, auch für andere Infektionen, wie Staphylokokkeninfektion, Maltafieber, Cholera, Milzbrand und Pest, in ähnlichem Masse nachzuweisen. Dies hatte ihm die Stimuline Metschnikoffs in Erinnerung gebracht, und mit einer äusserst einfachen Technik suchte er nun festzustellen, ob vielleicht im Stimulingehalt des Serums der Immunitätsgrad besser, regelmässiger, allgemeiner zum Ausdruck komme, als in Agglutination und Bakterizidie.

Leishmans Verfahren bestand darin, dass er Blut und Bakteriensuspension von geeigneter Dichtigkeit zu gleichen Teilen — Abmessung in Kapillaren — auf dem Objektträger mischte, mit einem Deckglas bedeckte und eine Viertelstunde aufeinander wirken liess. Nach Ablauf der Frist wurde das Deckglas abgezogen, Objektträger und

Deckglas fixiert und nach Leishmans Modifikation der Romanowski-Methode gefärbt, darauf die intrazellulären Mikroben gezählt und ihre Durchschnittszahl auf den Leukozyten berechnet.

Um gleiche oder doch bestimmte Mengen verschiedener Flüssigkeiten in die Kapillare aufzusaugen (Aspiration mit Gummikappe, die dem nicht ausgezogenen Teil der Glasröhre aufgesetzt wird) verfährt man (nach den Angaben von Wright) folgendermassen: Ein beliebig langes Endstück (ca. 1 cm der Kapillare) wird durch eine Marke abgegrenzt und, bis zur Marke, mit der zu verwendenden Flüssigkeit gefüllt; dann wird die aufgesogene Menge weiter hineingesogen, so dass das Ende der Kapillare wieder leer wird; darauf wird die zweite Flüssigkeit oder auch eine zweite Portion der ersten angesogen (sie bleibt durch die Luft, die das Ende einnahm, von der ersten getrennt) usw.

Mit Hilfe dieser einfachen Technik hat Leishman die Verhältnisse zunächst hauptsächlich bei Typhus und Staphylomykosis, dann aber auch bei Milzbrand und „anderen" Infektionen studiert. Er benützte dabei zum Teil Patienten, die von Wright mit toten Bakterien geimpft worden waren. Bei einem solchen Patienten — es handelt sich um einen Furunkulosefall — suchte er mit Erfolg den fraglichen Parallelismus zwischen der Intensität der Phagozytose und der Widerstandskraft des Körpers nachzuweisen; in einem zweiten, ähnlichen Fall gelang dieser Nachweis nur, wenn zur Prüfung der Phagozytose der Staphylokokkenstamm des Patienten verwendet wurde.

Leishman hat sich jedoch mit Feststellung dieser Tatsache, die nach seiner eigenen Meinung nur eine Bestätigung Metschnikoffscher Annahme von Stimulinen war, begnügt, und so blieb es Wright vorbehalten, in weiterer kritischer Verfolgung des Phänomens, in Anlehnung an die Kritiker Metschnikoffs, besonders Denys, zur Feststellung des wahren Sachverhaltes zu kommen.

Wrights Werk: Orientierender Überblick.

Wright (13) modifizierte zunächst, noch bevor theoretische Gründe zu tiefergreifender Abänderung der Untersuchungsweise führten, die **Technik** in einfacher, aber zweckmässiger Weise, wie folgt: Er nahm die Mischung in der Kapillarröhre vor und liess auch in ihr die Phagozytose vor sich gehen; er setzte ferner, um die Gerinnung zu verhüten, dem Blute die gleiche Menge einer $^1/_2$—1 %ige Lösung von zitronensaurem Natron in physiologischer Kochsalzlösung zu. Die Unschädlichkeit dieses Zusatzes wurde durch Kontrollversuche festgestellt: Die Leukozyten blieben stundenlang völlig unverändert; noch bei Verwendung von Blut, das 3 Tage mit dem Natriumzitrat versetzt, ausserhalb des Körpers gehalten worden war, erhielt man zwei Drittel oder doch die Hälfte der phagozytären Leistung des frischen Blutes. Auch

auf Verwendung absotut gleicher Mengen wurde, wo es auf sie ankam, geachtet (Kontrolle der Kapillaren!).

Zu weiteren Änderungen der Technik haben die theoretischen Überlegungen geführt, die sich Wright im Verlauf seiner Untersuchungen aufdrängten. Diese gipfelten in der Frage: Geht die Phagozytose unabhängig vom flüssigen Teil des Blutes vor sich oder unter dessen Mitwirkung, und betrifft diese Mitwirkung die Bakterien oder die Leukozyten?

Diese Fragestellung bedingte den weiteren Ausbau der Untersuchungsmethode von Leishman, auf den wir schon andeutungsweise hingewiesen haben. Es bestand dieser Ausbau in der Verschmelzung der Denysschen Versuchsanordnung mit dem Leishmanschen Prinzip der Untersuchung kleiner Meugen. Statt wie Leishman nur die Phagozytose im Gesamtblut zu untersuchen, wurde wie bei Denys der flüssige Teil des Blutes von den Zellen getrennt und nun durch geeignete Kombinationen von Bakterien, Zellen und Plasma bezw. Serum die Bedeutung der einzelnen Komponenten herausgearbeitet.

Wright (13) arbeitet ausschliesslich mit menschlichem Material. Er gewinnt das Blut aus dem mit einem Tuch an der Wurzel umschnürten Finger. Zum Auffangen des Blutes dient ein Glasrohr von einigen Millimetern Weite und einigen Zentimetern Länge, das beiderseits dünn ausgezogen, an einem Ende ausserdem, im Bereich der Verdünnung, spitzwinklig umgebogen ist. Mit dem letzteren Ende wird, während die Biegung nach unten sieht, angesogen; ist genügend Blut gewonnen, so werden beide Enden zugeschmolzen. Die Blutentnahme fällt etwas verschieden aus, je nach dem Zweck, dem das Blut dienen soll.

1. Soll Serum gewonnen werden, so kommt das Blut in das leere Rohr und wird nach Verschluss sich selbst überlassen. Nach der Gerinnung wird ein Ende geöffnet nnd das Serum mit Kapillaren entnommen, eventuell verdünnt.

2. Sollen Plasma oder Leukozyten gewonnen werden. so wird ein bestimmter Teil der Röhre (Abmessung mit Queckeilber, Markirung mit Tusche oder ähnlichem!) mit der erwähnten Lösung von Kochsalz und zitronensaurem Natron (ersteres 0,8, letzteres 0,5, ursprünglich 1%) gefüllt und dann dieselbe Menge Blut zugelassen, geschlossen. Die Röhre wird hierauf mit dem krummen Ende in die Zentrifuge gehängt und zentrifugiert, bis die verschiedenen Bestandteile des Blutes sich gesondert haben: zuunterst die roten Körperchen, oben das Plasma, dazwischen, mehr oder minder deutlich sich abhebend als rahmartige Schicht, die Leukozyten. Nach Eröffnung des oberen Endes kann erst das Plasma, dann die Leukozytenschicht mit Kapillaron entnommen werden. Vor der Verwendung zur Phagozytose werden die Körperchen mehrmals (meist dreimal) mit der genannten Salzlösung gewaschen; die Lösung wird zugesetzt, der Inhalt durchgeschüttelt, das Röhrchen zentrifugiert, die Flüssigkeit von neuem abpipettiert, durch andere ersetzt usw. Nach genügender Waschung werden die Körperchen mit einer mässigen Menge der Waschflüssigkeit versetzt, so dass eine dichte Aufschwemmung entsteht.

Die verschiedenen Komponenten wurden von Wright meist in nachstehendem Verhältnis gemischt; auf einem Objektträger, wie bei Leishman: Blutkörperchen : Serum (oder Plasma) : Bakterienaufschwemmung = 3 : 3 : 1. Die Mischung kam in der Pipette für 15 Minuten in den Brutschrank von 37°. (Bei anderen Autoren sind die Mengen ungefähr, wenn nichts besonderes bemerkt, die gleichen, die Bebrütungsdauer ist

meist länger.) Die Bakterienaufschwemmung soll ca. 7—10 Milliarden Keime pro cm^3 enthalten.

Nach der Bebrütung wird die Mischung, als kleines Tröpfchen, auf einen Objektträger ausgeblasen und mit Hilfe eines zweiten Objektträgers in üblicher Weise (durch flaches Auflegen!) verteilt. Fixierung in gesättigter Sublimatlösung; Färbung nach Leishman. Untersuchung in Immersion (nach einem der Schüler Wrights am Rand des Ausstrichs, wo die Zellen am dichtesten liegen).

Der **theoretische Fortschritt**, dem die skizzierte Technik diente, besteht im Grunde, wie angedeutet, nur darin, dass Wright das Leishmansche Phänomen nicht einfach im Sinne der herrschenden Auffassung Metschnikoffs deutete, sondern sich durch dieses Phänomen, soviel ich sehe, selbständig, zu der Fragestellung führen liess, die schon die Metschnikoffsche Schule auf der einen, Denys und Leclef auf der anderen Seite geleitet, aber zu entgegengesetzten Ansichten gebracht hatte, zu der doppelten Frage nämlich:

1. Kommt die Phagozytose ausschliesslich als Leistung der Zellen ohne Mitwirkung der Blutflüssigkeit zustande, wie es nach Metschnikoff beim normalen Tier der Fall ist? Oder bedürfen die Zellen der Mitwirkung der Blutflüssigkeit?

2. Wenn ein Zusammenwirken von Zellen und Flüssigkeit zum Zustandekommen der Phagozytose sich als nötig erweist, ist dann die Rolle der Flüssigkeit in einer Beeinflussung der Zellen, wie sie Metschnikoff in seiner Stimulintheorie für immunisierte Tiere und mit ihm Leishman voraussetzt, oder aber: ist sie in einer Beeinflussung der Bakterien zu suchen, wie Denys und Leclef sie angenommen haben.

Zunächst hat Wright die Befunde Leishmans bestätigt. Wie in der Besprechung der Leishmanschen Untersuchungen kurz erwähnt wurde, übrigens schon vielfach bekannt sein dürfte, hatte sich Wright seit langem mit Immunisierungsversuchen am Menschen abgegeben (es orientiert hierüber Nr. 11 bezw. 11a). Bei diesen Versuchen hatte er als Ursache der Immunität, entsprechend den herrschenden Ansichten, die Bakterizidie der Körpersäfte vorausgesetzt. Es zeigte sich aber bald, dass Immunität erreicht und auf natürlichem Wege erworben werden kann, ohne dass das Auftreten bakterizider Eigenschaften im Serum zur Beobachtung kommt, so bei Infektion mit Staphylococcus pyogenes, Micrococcus melitensis (dem Erreger des sog. Maltafiebers) und dem Pestbacillus.

Ob in solchen Fällen die Immunität in gesteigerter Phagozytose gesucht werden kann, ob überhaupt ein Parallelismus zwischen Intensität der Phagozytose und dem Grad der Widerstandskraft besteht, wurde von Wright in Fortsetzung der Versuche Leishmans zuerst in Fällen von Staphylokokkeninfektion geprüft.

Dabei ergaben sich, in Bestätigung Leishmans, die beiden Tatsachen von grundlegender Bedeutung:

1. dass bei Menschen, die an Staphylomykosis leiden, die Phagozytose des Staphylococcus abnorm gering ist;
2. dass die Fähigkeit zur Phagozytose im Verlauf der künstlichen Immunisierung — mit abgetöteten Kulturen, nach dem üblichen Verfahren von Wright — wächst.

Aus diesen beiden Tatsachen konnte wohl auf die Schutzrolle der Phagozytose geschlossen werden.

Von Bakterizidie war, wie schon angedeutet, nichts zu bemerken, beim Immunisierten so wenig wie beim Gesunden oder Kranken.

Genaueres über den Inhalt der ersten Arbeit Wrights folgt weiter unten.

Wie gesagt, blieb aber Wright nicht bei dieser Nachprüfung von Leihsmans Arbeit stehen, stellte sich vielmehr, bald nach Publikation seiner ersten Erfahrungen, die Frage, ob die gesteigerte Phagozytose im Blut der Immunisierten wirklich, wie Leishman in Anlehnung an Metschnikoff angenommen hatte, einer Änderung der Phagozyten oder doch der Bildung eines Stoffes im flüssigen Teil des Blutes zuzuschreiben sei, der durch Vermittelung der Zellen phagozytosebefördernd wirke, welche beide Möglichkeiten, wie oben auseinandergesetzt, für den Begründer der Phagozytentheorie allein in Betracht zu kommen schienen und von denen die letztere auch von Leishman angenommen worden war, oder ob nicht vielmehr eine Einwirkung der Säfte auf die Bakterien der Erscheinung zugrunde liege, wie sie die eingangs des Kapitels genannten Autoren zum Teil schon behauptet hatten.

Dass diese eine wesentliche Änderung der Untersuchungstechnik Leishmans und der ursprünglichen von Wright selbst verlangte, ist selbstverständlich; es mussten künftig, wie es schon bei Denys und Leclef, auch einigen Vertretern der Metschnikoffschen Schule geschehen war, Leukozyten und Serum getrennt, bezw. in bestimmten Kombinationen verwendet werden. Wie Wright dies erreichte, wurde oben beschrieben. Erst durch Feststellung der Bedeutung, die den phagozytären Zellen des Blutes einerseits, den flüssigen Bestandteilen andererseits zukommt, ist Wright der Vater der Opsonintheorie geworden.

Es ist die Arbeit (Nr. 13) aus dem Jahre **1903**, welche den entscheidenden Schritt tut. (Dass sich Wright der theoretischen Bedeu-

tung dieses Schrittes vollkommen bewusst war, geht, ganz abgesehen von Form und Inhalt der neuen Mitteilung, wohl schon aus der Wahl des Publikationsorganes hervor: „Proceedings of the Royal Society“ statt des „Lancet“).

Wir geben eine genauere Analyse dieser ersten Abhandlung der „Proceedings“ im Zusammenhang mit der Besprechung der übrigen Opsoninliteratur; hier seien nur die wichtigsten Ergebnisse als Grundlage der Opsonintheorie und Ausgangspunkt aller weiteren Forschungen aufgeführt.

Im flüssigen Teil des Blutes — und zwar gilt es in gleicher Weise für das Serum, wie für das Plasma — ist ein Stoff vorhanden, von dem der Eintritt der Phagozytose in hohem Masse abhängig ist.

Dieser Stoff wirkt auf die Bakterien; die Bakterien binden ihn und werden dadurch erst phagozytabel.

Dass dieser Stoff nicht mit den bekannten Immunkörpern identisch ist, war schon aus den früheren Beobachtungen des opsonischen Effektes in nicht bakteriziden Seris hervorgegangen. Einen weiteren Beweis hierfür liefert das Verhalten höheren Temperaturen gegenüber: Für Serum, das 10—15 Minuten auf 60° erhitzt worden, ist der opsonische Effekt ganz aufgehoben oder doch sehr erheblich herabgesetzt (Durchschnittszahl der phagozytierten Bakterien z. B. 0 gegenüber 16 für nicht erhitztes Serum).

Nach der Bindung an die Bakterien sind die Opsonine durch Hitze nicht mehr unwirksam zu machen: Bakterien mit zuvor erhitztem Serum zusammen ergeben z. B. einen Index von 4,2; Bakterien mit Normalserum in Berührung gebracht und erst dann erhitzt, liefern dagegen in zwei Versuchen die Durchschnittszahl 28,2 und 31,0.

Dass die Erhitzung nicht etwa hemmende Substanzen erzeugt, wird durch vergleichsweise Verdünnung nichterhitzten Serums mit erhitztem Serum einerseits, physiologischer Kochsalzlösung andererseits bewiesen.

Nach diesem kurzen Überblick über die Entwickelung und die Hauptsätze der neuen Lehre ist ein genaueres Eingehen auf die Resultate von Wright und seinen Mitarbeitern am Platze, weil es uns nur so gelingen kann, über diese Resultate, die theoretisch wie praktisch von grösster Bedeutung zu werden versprechen, uns ein kritisches Urteil zu bilden.

Eingehende Besprechung der Opsoninliteratur.

Die Literatur, die wir Wright und seinen Mitarbeitern verdanken, ist schon ziemlich umfangreich (13—70).

Die grundlegenden Arbeiten Wrights.

Einige kleinere Arbeiten von Wright, die nicht in das Literaturverzeichnis aufgenommen sind, beschäftigen sich ausschliesslich mit technischen Fragen, die nicht nur die Untersuchung auf Opsonine, sondern auch die auf andere Antikörper betreffen; sie zeichnen sich durch praktische Angaben aus, die ein sehr genaues Arbeiten bei geringem Aufwand an Material und Mühe ermöglichen. Wir gehen nicht näher auf sie ein; das Wichtigste ihres Inhaltes kehrt in den zu referierenden Arbeiten wieder; es ist schon angeführt oder findet noch gelegentlich seine Stelle. Man findet sie in der ins Deutsche übersetzten Nr. 11 des Literaturverzeichnisses aufgeführt.

Die übrigen Arbeiten lassen sich einteilen in solche mehr allgemeinen Inhaltes, die die Theorie zunächst an Hand des Studiums einer ausgewählten Bakterienart begründen (13), dann auf breiterer Basis, durch Untersuchung der verschiedenartigsten Bakterienarten, befestigen (14); weiter in solche monographischer Art, mit dem praktischen Hauptziel, die Bedeutung der Theorie für das ärztliche Handeln zu untersuchen (15, 16, 46, 58—65, 68, 69); Gegenstand monographischer Bearbeitung von praktischen Gesichtspunkten sind bis jetzt die Staphylokokken- und die Tuberkulose-Infektion geworden. Auch von diesen Arbeiten enthält jedoch ein Teil, besonders die früheren, theoretisch bedeutsames Material (15, 16); wir beziehen sie deshalb in die Besprechung der grundlegenden Arbeiten mit ein. Zu diesen gehören vor allem die Nummern 13—16 des Literaturverzeichnisses.

Folgende Bemerkungen seien zum Verständnis der nachstehenden Zahlen vorausgeschickt.

Wie Leishman brachte Wright die Intensität der Phagozytose durch eine Zahl zum Ausdruck, die er „phagocytic count“ nennt; es ist dies die Durchschnittszahl der aufgenommenen Bakterien, berechnet auf Grund der Auszählung von meist 20—30 Phagozyten. Diese Zahl ist bei Verwendung ein und desselben Blutes grösser oder kleiner, je nach der Zahl der verwendeten Bakterien (sie schwankt von 0 bis 50 und mehr); ohne Berücksichtigung der letzteren kann man also aus ihr keine Schlüsse auf die Stärke der opsonischen Kraft der Blutprobe ziehen.

Ausser dieser Zahl kommt in den Arbeiten der Wrightschen Schule eine andere vor, der sogenannte „opsonische Index“; sie ist eine Verhältniszahl; sie gibt für pathologische Fälle an, um wieviel kleiner oder grösser der „phagocytic count“ ist, als im normalen Fall (ein Vergleich von „phagozytic counts“ ist nach dem Gesagten nur

möglich bei Verwendung der gleichen Bakterienemulsion und — selbstverständlich — Verwendung gleicher Mengen).

Wir brauchen im folgenden für den Ausdruck „phagocytic count" die Bezeichnung „absoluter Index", für „opsonic index" die Bezeichnung „relativer Index". Wo nichts besonderes angemerkt ist, handelt es sich um den absoluten Index.

In der ersten dieser Arbeiten (13), die Wright sämtlich mit Douglas zusammen ausgeführt hat, wird, zunächst für den Staphylococcus, der Beweis geliefert, dass Phagozytose nur eintritt, wenn die Leukozyten mit den flüssigen Bestandteilen des Blutes zusammen zur Verwendung kommen, dass aber das Serum, wie es durch Gerinnung gewonnen wird, das Plasma vertreten kann.

Ein Vergleich von Plasma und Serum ergibt:

			Absol. Index	Durchschn.
Staphylokokken,	Plasma D,	Leukozyten W:	34,6 u. 33,6	= 34,1.
„	Serum D,	„ W:	35,6 u. 33,8	= 34,7.
„	Plasma W,	„ W:	31,2 u. 36,0	= 33,6.
„	Serum W,	„ W:	31,2 u. 33,0	= 32,1.

Die Hauptfrage war: Wirken in diesen Versuchen, wo Zellen, Blutflüssigkeit und Bakterien gemischt sind, die phagozytosebefördernden Stoffe auf die Bakterien oder auf die Zellen? Die Lösung wird indirekt erbracht. Durch Erhitzung analog derjenigen, die Buchner zum Nachweis seiner „Alexine" angewandt hatte, war es gelungen, das Blutserum seines Einflusses auf die Phagozytose zu berauben; die Inaktivierungstemperatur ist ungefähr dieselbe, wie für das Buchnersche Alexin: 10—15 Min. bei 60—65° genügen.

Der Unterschied zwischen normalem und erhitztem Serum ist sehr ausgesprochen:

Staphylokokken,	nicht erhitztes Serum	W,	Leukozyten W:	17,4, 19,8, 25,4, 16,0.
„	erhitztes „	W,	„ W:	0,6, 3,4, 0,0.
„	nicht erhitztes „	D,	„ D:	18,5, 16,0, 15,7.
„	erhitztes „	D,	„ D:	1,5, 1,8, 0,2.

Dass nicht etwa bei der Erhitzung schädliche Substanzen entstehen, denen die Phagozytosebehinderung zugeschrieben werden könnte, ist aus Kontrollversuchen zu ersehen, bei denen das Serum mit physiologischer Kochsalzlösung allmählich verdünnt, bezw. durch diese ganz ersetzt wird (S. 364).

Lässt man nun das Serum erst eine Viertelstunde auf die Bakterien einwirken und erhitzt dann das Gemisch, so zeigt sich die Phagozytose nicht herabgesetzt. Es ergab:

Erhitzung des Serums vor der Einwirkung auf die Bakterien:

Serum + Leukozyten D: Serum + Leukozyten W:

3,4, 3,35, 4,2. 4,0, 3,2.

Erhitzung des Serums (und der Bakterien) nach der Einwirkung des Serums auf die Bakterien:

Serum + Leukozyten D: Serum + Leukozyten W:

27,5, 28,9, 28,2. 31,0, 33,36.

Durch diese Versuche ist der Nachweis erbracht, dass der opsonische Effekt des Normalserums einer Veränderung der Bakterien, und nicht der Phagozyten, zu danken ist.

Wright hat sich nun auch noch festzustellen bemüht, ob nicht etwa neben der Wirkung auf die Bakterien noch eine solche auf die Leukozyten vorhanden sei. Er suchte die Bakterien durch starkes Erhitzen, bis auf 115°, gegen das Opsonin unempfindlich zu machen, in Anlehnung an Versuche mit dem Typhusbacillus, wo die Empfindlichkeit gegen das bakterizide Serum bei 70° geschwunden war. Der Versuch — wegen der starken Erhitzung übrigens wohl nicht ganz unbedenklich — misslang. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen erhitzten und nichterhitzten Kokken (es ist aus dem Text nicht zu entnehmen, ob dies bloss für die Differenz zwischen dem Effekt von erhitztem und nichterhitztem Serum oder auch für das absolute Mass gilt [s. S. 366]). Liess man andererseits das Serum auf die Bakterien längere Zeit, bis eine Stunde, wirken, so dass man annehmen konnte, das Serum habe seine Rolle gegenüber den Bakterien ausgespielt, so war doch durch nachträgliches Erhitzen eine (nicht näher bestimmte) Herabsetzung der Phagozytose eingetreten, gleichviel sogar, ob der Kontakt zwischen Serum und Bakterien nur 15 Minuten oder eine Stunde gedauert hatte. (Hier fehlt die Untersuchung, ob diese Herabsetzung auf die Erhitzung des Serums oder die der Bakterien zurückzuführen; man hätte einen Versuch mit abzentrifugierten Bakterien anschliessen müssen: ergab ihre Erhitzung dieselbe Differenz wie die des Bakterien-Serumgemisches, so könnte von einer Nebenwirkung direkt auf die Zellen nicht mehr die Rede sein.)

Endlich wurde die Entscheidung auf folgendem Wege versucht: Es wurden den Zellen statt Bakterien körperliche Elemente dargeboten, für die eine opsonische Wirkung nicht in Betracht kommen konnte, Karmin- und Tusche-Pulver. Hier war die Phagozytose auch im erhitzten Serum so stark, dass ein Unterschied gegenüber dem normalen Serum nicht mit Sicherheit zu erkennen war. Immerhin schien er auch hier zugunsten des Normalserums wenigstens angedeutet.

Wright lässt die Frage des Vorhandenseins von „Stimulinen" — denn um solche handelt es sich — neben den

Opsoninen demnach offen; soviel geht jedoch aus seinen Mitteilungen mit Bestimmtheit hervor, dass Stimuline nur von sehr geringer Bedeutung sein können.

Zum Schlusse bringt diese Arbeit die erste Angabe über den opsonischen Effekt von Immunserum (Serum eines gegen Staphylokokken immunisierten Patienten) und streift so kurz das Thema, das den Gegenstand der dritten und vierten der genannten Hauptarbeiten bildet. Es ergaben:

Staphylokokken,	Normalserum W, Leukozyten W:	17,4 u. 19,9.
„	Immunserum, Immunleukozyten:	35 u. 36.
„	„ Normalleukozyten:	30 u. 26.

Hier tritt zwischen dem zweiten und dritten Teil des Experiments eine Differenz zutage, die für eine immunisatorische Veränderung auch der Zellen, eine „Erziehung“ im Sinne Metschnikoffs zu sprechen scheint; Wright übergeht sie, wohl weil bei entsprechenden Versuchen sich der Befund nicht wiederholte.

Die „Weiteren Beobachtungen“, die die zweite der Hauptarbeiten bilden, dehnen nun die Erfahrungen über opsonische Serumwirkung auf die verschiedensten Bakterien aus.

Die Einleitung bildet eine kurze Mitteilung, die sich an die letzte der voraufgegangenen Studie anschliesst, über den opsonischen Effekt von Staphylokokkenimmunserum; es lieferten:

Staphylokokken,	Immunserum, Immunleukozyten:	25,7
„	Normalserum, Normalleukozyten:	13
„	Normalserum, Immunleukozyten:	13
„	Immunserum, Normalleukozyten:	28,2.

Hier fehlt die oben gefundene Vorzugsstellung der Immunleukozyten.

Es folgt die Bestimmung des opsonischen Index zunächst für die beiden Bakterienarten, für die das Fehlen bakteriziden Immunserums und der Bakterizidie überhaupt, wie für den Staphylococcus, schon früher aufgefallen war, für den Pestbacillus nämlich und den Micrococcus des Maltafiebers; dann für den Ruhrbacillus von Shiga und den Kolibacillus, den Pneumococcus, den Milzbrandbacillus, den Erreger des Typhus und der Cholera und endlich den Bacillus der Diphtherie und der Xerose. Wir ordnen die Bakterien hier nach der Stellung im System von Lehmann.

Die Indices sind für:

1. Streptococcus lanceolatus (Pneumococcus):

Str. lanc.,	Serum	D normal,	Leukozyten	D:	16,0
„	„	D erhitzt,	„	D:	1,1
„	„	W normal,	„	W:	6,0
„	„	W erhitzt,	„	W:	0,2.

2. Micrococcus melitensis (Erreger des Maltafiebers):

M. melit.,	Serum D normal,	Leukozyten D:	26,0
„	„ D erhitzt,	„ D:	9,2
„	„ W normal,	„ W:	10,0
„	„ W erhitzt,	„ W:	2,4
„	„ D normal[1]),	„ W:	12,9
„	„ D erhitzt,	„ W:	0,9.

3. Bacterium pestis:

B. pest.,	Serum D normal,	Leukozyten D:	3,0 u. 13,1
„	„ D erhitzt,	„ D:	0,7 u. 2,1
„	„ W normal,	„ D:	19,6
„	„ W erhitzt,	„ D:	8,4
„	„ S normal,	„ W:	5,3
„	„ S erhitzt,	„ W:	1,4.

4. Bacterium coli:

B. coli,	Serum S normal,	Leukozyten S:	3,8
„	„ S erhitzt,	„ S:	9,75
„	„ F normal,	„ F:	5,9
„	„ F erhitzt,	„ F:	0,76.

5. Bacterium typhi:

B. typhi,	Serum W normal,	Leukozyten D:	ca. 100[2])
„	„ W erhitzt,	„ D:	ca. 31,8
„	„ D normal,	„ D:	ca. 13,6
„	„ D erhitzt,	„ D:	ca. 7,2.

In einem dritten Versuch nur die Angabe: reichliche Phagozyten („much phag.") für normales und erhitztes Serum.

6. Bacterium dysenteriae Shiga:

B. dysent.,	Serum D normal,	Leukozyten D:	4,2 u. 3,6
„	„ D erhitzt,	„ D:	0,0 u. 0,2
„	„ W normal,	„ D:	5,4
„	„ W erhitzt,	„ D:	0,1.

7. Bacillus anthracis (Milzbrandbacillus):

B. anthr.,	Serum D normal,	Leukozyten D:	sehr deutliche Phagozytose, Zählung unmögl.
„	„ D erhitzt,	Leukozyten D:	keine Phagoz.
„	„ W normal,	„ D:	ca. 2,4
„	„ W erhitzt,	„ D:	0.

Beim Milzbrandbacillus begegnet die Bestimmung des opsonischen Index Schwierigkeiten, weil es diesem Mikroben gegenüber nur selten

[1]) Hier steht im Original (S. 132) „erhitzt", offenbar ein Druckfehler.

[2]) Hier doppelt so viel Bakterien, wie im Vergleichsfall mit erhitztem Serum.

zur vollständigen Aufnahme von Bazillen in die Zellen, meist nur zu einem Sichfestsaugen der Zellen an den Bazillenverbänden kommt.

8. Vibrio cholerae:

V. chol.,	Serum	D normal,	Leukozyten	D:	ca. 24,0
„	„	D erhitzt,	„	D:	ca. 26,2
„	„	W normal,	„	D:	ca. 8,1
„	„	W erhitzt,	„	D:	ca. 0,8.

9. Corynebacterium diphtheriae (Diphtheriebacillus):

C. diphth.,	Serum	W normal,	Leukozyten	W:	0,7
„	„	W erhitzt,	„	W:	4,1
„	„	S normal,	„	S:	8,0 u. 4,0
„	„	S erhitzt,	„	S:	10,9 u. 3,3.

10. Corynebacterium xeroseos (Xerosebacillus):

C. xeros.,	Serum	W normal,	Leukozyten	W:	2,8
„	„	W erhitzt,	„	W:	3,2
„	„	S normal,	„	S:	6,3
„	„	S erhitzt,	„	S:	6,6.

Beachtenswert sind Bemerkungen über Bakterienveränderung im Serum und in den Leukozyten. Solche wurden festgestellt bei Pest, Bacterium typhi, dysenteriae und Vibrio cholerae, besonders beim zweit- und letztgenannten.

Beim Pestbacillus fanden sich, ausschliesslich innerhalb der Zellen, „äusserst charakteristische Involutionsformen“, so charakteristisch, dass sie Wright für diagnostisch verwertbar hält.

Beim Dysenteriebacillus war ein Teil der Bazillen in und ausserhalb der Zellen kugelig.

Besonders auffallend war die Umwandlung in Kugelformen bei Typhus und Cholera; sie war vollständig für die extrazellulären, mehr oder weniger stark, manchmal komplett bei den intrazellulären Bakterien, stärker bei Cholera als bei Typhus. Die Sphärulation trat nur in den Proben mit nichterhitztem Serum auf. Wright nimmt an, dass sie einzig und allein dem Serum zuzuschreiben ist, dass die Kugelbildung innerhalb der Zellen nur den Ausgang eines Prozesses darstellt, der durch das Serum vor Eintritt der Phagozytose eingeleitet worden; unter dieser Voraussetzung erklärt sich trotz Verwendung nichterhitzten Serums das Vorkommen unveränderter Mikroben innerhalb der Zellen, indem Bakterien, die sehr rasch aufgenommen werden, nicht lange genug dem Serum ausgesetzt sind.

Der auffallende Befund eines höheren Index für erhitztes Serum im ersten Choleraversuch ist nach Wright so zu deuten, dass im Serum ausserhalb der Zellen sich Bakterien nicht nur zu Kugeln umgewandelt,

sondern vollständig aufgelöst haben und verschwunden sind, während in den Zellen die Zerstörung nur wenig vorgeschritten ist.

Man sieht, Wright nimmt hier zu einer der Hauptstreitfragen der Immunitätslehre Stellung; denn es ist klar, dass es sich bei den erwähnten Kugeln um die berühmten Pfeifferschen Granula handelt. Die Bildung dieser Granula in den Säften war bekanntlich eines der Hauptargumente der Humoralpathologen. Metschnikoff hat bestritten, das es sich bei ihr um ein natürliches Phänomen handle; nach ihm findet die Sphärulation normalerweise im Zellinnern statt, und nur, wenn durch Zerstörung der Phagozyten („Phagolyse") Zellferment frei wird, auch ausserhalb. Wir lassen uns hier auf diesen Streit nicht ein; bemerken nur, dass er bis heute nicht entschieden ist. Ganz neuen Arbeiten zufolge, die wir im letzten Kapitel kurz berühren, scheint die Wahrheit mehr auf seiten Pfeiffers zu liegen. Doch zeigen gerade die Wrightschen Versuche auch wiederum, dass die Sphärulation und Bakteriolyse kein allgemein verbreiteter Vorgang ist, vielmehr auf bestimmte Bakteriengruppen von grösserer Hinfälligkeit des Protoplasmas beschränkt erscheint (Koligruppe und Vibrionen).

Was ist nun aber das Hauptergebnis der eben mitgeteilten Wrightschen Versuche?

Wright selbst abstrahiert aus ihnen ein pathologisches System der Bakterien mit folgenden vier Klassen:

I. Bakterien mit „eminenter" Empfindlichkeit[1]) gegenüber bakterizider bezw. bakteriolytischer und opsonischer Serumwirkung: Vibrio cholerae, Bacterium typhi.

II. Bakterien mit „gewisser" Empfindlichkeit gegenüber bakterizider bezw. bakteriolytischer, „eminenter" dagegen gegenüber der opsonischen Serumwirkung: Bacterium coli und dysenteriae.

III. Bakterien mit fehlender Empfindlichkeit[1]) gegenüber bakterizider bezw. bakteriolytischer, „eminenter" dagegen gegenüber der opsonischen Serumwirkung: Micrococcus pyogenes (Staphylococcus), Micrococcus melitensis, Streptococcus lanceolatus (Pneumococcus), Bacterium pestis.

IV. Bakterien mit fehlender Empfindlichkeit gegenüber bakterizider bezw. bakteriolytischer, sowie gegenüber der opsonischen Serumwirkung: Corynebacterium diphtheriae und xeroseos (Diphtherie- und Xerosebacillus).

---

1) Richtiger würde es heissen: Bakterien, denen gegenüber das Serum bakterizider etc. Wirkung besitzt bezw. entbehrt; denn ob für alle Bakterien Opsonin vorhanden ist, nur auf bestimmte dagegen wirken kann, nach Massgabe einer geringeren oder stärkeren Empfindlichkeit, ist durch vorstehende Untersuchungen nicht ausgemacht; es könnten für die angeblich „empfindlichen" Arten Opsonine auch fehlen.

Wright hat die Annahme, wonach der höhere Organismus sich der Bakterien vermittelst bakterizider Eigenschaften seiner Körpersäfte erwehrt, verworfen und durch eine andere ersetzt; er hat sie verworfen, nicht, weil eine solche Bakterizidie der Säfte nicht existierte, sondern weil sie nicht durchgehend sich geltend macht. In der Tat muss man von einer Immunitätstheorie, die mit den Ansprüchen der Humoralpathologie auftritt, den Beweis der Allgemeingültigkeit verlangen.

Wie weit Wright selbst in seinen Ansprüchen geht, ist aus seinen Arbeiten, besonders den beiden besprochenen, nicht mit voller Sicherheit zu entnehmen. Man könnte aus ihnen wohl das bescheidene Bestreben herauslesen, da in die Bresche zu springen, wo die alte Theorie der Serumbakterizidie versagt, zu der einen Möglichkeit, wie sie in der alten Theorie vertreten wird, eine zweite hinzugefunden zu haben.

Tatsache ist, dass auch der Wrightsche Gedanke nur beschränkte Geltung hat. Erstens nämlich erscheint das Ergebnis der opsonischen Wirkung, die Phagozytose, mehr oder weniger überflüssig bei den Bakterien, für die das Serum allein schon stark bakterizid ist, wie für die Erreger von Cholera und Typhus; zweitens aber fehlt die opsonische Wirkung vollständig für eine gewisse andere Gruppe von Bakterien, wie die Diphtherie- und verwandte Bazillen. Die Opsonine sind also zwar für die Mehrzahl, doch nicht für alle Bakterien nachzuweisen; und zwar fehlen sie nicht etwa für Bakterien, denen gegenüber der Körper völlig machtlos ist — diese Ausnahme würde natürlich die Regel nur bestätigen —, sondern gerade bei Bakterien, die im Körper ein sehr beschränktes Wachstum zeigen.

Wie steht es nun aber innerhalb der Bakterienklasse, der gegenüber ein opsonischer Effekt sich geltend macht? Ist hier die umgekehrte Proportionalität zwischen Virulenz und Opsonierbarkeit — wenn wir diesen Ausdruck der Kürze halber gebrauchen dürfen — zu finden? Es ist ja klar: Soll in der Opsonierung, wenigstens für gewisse Fälle, das Wesen der Immunität gegeben sein, so muss — in diesen Fällen — geringer Opsonierbarkeit eine grosse Virulenz, d. h. die Fähigkeit zu unbeschränkter Durchwucherung des Körpers, entsprechen, und starker Opsonierbarkeit eine grosse Hinfälligkeit der Bakterien, somit eine unbedeutende oder fehlende Virulenz.

Zur Beantwortung dieser Frage, die mutatis mutandis gegenüber jeder Immunitätstheorie zuerst erhoben werden muss, sind die Wright-

schen Angaben, die oben unverkürzt wiedergegeben wurden, ungenügend. Man müsste den Durchschnitt der Opsonierbarkeit für Bakterien verschiedener Virulenz bestimmen und vergleichen. Diesen Durchschnitt aus den obenstehenden Zahlen zu berechnen, geht aber angesichts der enormen Differenzen zwischen den Einzelzahlen nicht an. Was an diesen Differenzen schuld ist, geht aus der Arbeit nicht hervor. Es sind z. B. bei Verwendung normalen Serums die Indices für

	Verhältnis des kleinsten zum grössten Wert:
Bacterium pestis 3,0, 5,3, 13,1, 19,6	1 : ca. $6^{1}/_{2}$
Vibrio cholerae 8,1 u. 24	1 : ca. 3
Corynebacterium diphtheriae 0,7, 4,0, 8,0	1 : ca. 10
Micrococcus melitensis 10,0, 12,9, 26,9	1 : $2^{2}/_{3}$
Streptococcus lanceolatus 6,0 u. 16,0	1 : $2^{2}/_{3}$.

Faktoren, die ungleichen Ausfall der verschiedenen Experimente bedingen können, sind ja zur Genüge vorhanden. So ist es kaum möglich, die Suspensionen von Leukozyten und Bakterien so einzurichten, dass immer im gleichen Volumen die gleiche Elementenzahl enthalten ist; jedenfalls würde dies die Arbeit ausserordentlich vermehren. Am ehesten wäre Gleichheit der Bedingungen in nicht gleichzeitigen Versuchen, wenigstens was die Dosierung der Leukozyten betrifft, bei Verwendung von Blut an Stelle von Serum und gewaschenen Leukozyten zu erreichen; die getrennte Verwendung der beiden Blutkomponenten ist ja für den vorliegenden Zweck nicht erforderlich. Die Bakterienemulsion wäre ohne allzu grosse Mühe nach dem Wrightschen Zählverfahren auf einen bestimmten Dichtigkeitsgrad einzustellen: man mischt gleiche Volumina der Bakterienemulsion (in physiologischer Kochsalzlösung mit 1 % Natriumzitrat) und Blut, macht ein gefärbtes Ausstrichpräparat und bestimmt in diesem das Verhältnis der Bakterienzahl zur Zahl der roten Blutkörperchen; aus diesem Verhältnis lässt sich die absolute Zahl in der Mischung wie in der Originalemulsion leicht berechnen; um korrigieren zu können, muss man die Emulsion zunächst immer zu dicht herstellen, da nur eine Verdünnung von berechenbarer Intensität möglich ist. Natürlich müsste auch auf das Alter von Kultur und Leukozyten geachtet werden, sowie auf die Zeit des Kontaktes. Dass es auch praktisch von grossem Werte wäre, wenn man Bakterienstämme durch Messung des opsonischen „Normalindex“ — wie man sich ausdrücken könnte — auf ihre Virulenz untersuchen könnte, braucht wohl kaum weiter erörtert zu werden; steht uns doch bis jetzt kein Mittel zur Verfügung, die Virulenz eines Bakterium für den Menschen zu bestimmen; Agglutination und Bakteriolyse ver-

sagen hier ja bekanntlich völlig: die virulentesten Bakterien können agglutiniert und aufgelöst werden und umgekehrt. Hier liegt ja gerade eines der Hauptargumente gegen die Theorie der Serumbakterizidie.

In dieser Richtung sind also noch weitere Versuche erforderlich; wir werden solche unten kennen lernen (s. „6. Frage"). Aus den Wrightschen Protokollen kann für die Frage des Antagonismus von Virulenz und Opsonierbarkeit nichts entnommen werden; sie würden für das Bacterium dysenteriae einen kleineren Index ergeben als für Bacterium pestis; und doch handelt es sich bei ersterem um ein zwar stark toxisches, [aber fast avirulentes Bakterium (denn ein Eindringen in die Gewebe ist nur in sehr geringem Grade möglich); Bacterium pestis aber ist wohl das virulenteste der menschenpathogenen Bakterien.

Wenn wir so auch vorläufig zu einem bindenden Schluss über die Bedeutung der Opsonine nicht kommen können, so finden wir:

In Wrights **dritter** und **vierter Hauptarbeit** ein reichliches Tatsachenmaterial, aus dem hervorzugehen scheint, dass die opsonische Serumwirkung nicht etwa, wie man es jetzt schon vielfach für die Agglutination, mehrfach auch für die Bakteriolyse annimmt, ein nebensächlicher, ja zufälliger Vorgang im infizierten Organismus sei, sondern die wesentliche unter den Erscheinungen darstelle, die bei der Infektion, soweit sie eine Heilungstendenz erkennen lässt, zu finden sind.

Wir haben den Nachweis im Auge, dass der Organismus, sofern seine Widerstandskraft gegenüber einem Bakterium gebrochen ist, auch einen geringen opsonischen Index, dass er andererseits bei gesteigerter Resistenz eine Erhöhung des Index zeigt.

Wright weist dies für Staphylokokkenerkrankung und Tuberkulose nach; zur ersteren hat er, wie erwähnt, schon in den besprochenen Arbeiten zwei kurze Bemerkungen gemacht. Er findet bei Patienten, die an Staphylomykosen oder Tuberkulose leiden, den opsonischen Index gegenüber Staphylokokken bezw. Tuberkelbazillen durchwegs herabgesetzt, wie folgende Tabellen zeigen [1]):

Der opsonische Index von Patienten, auf den Index normaler Menschen als Einheit bezogen, ist für:

---

1) In diesen Tabellen ist die Anordnung der Fälle gegenüber der im Originale so geändert, dass verwandte Erkrankungsformen zusammenzustehen kommen; die Tabellen finden sich in Nr. 15, S. 150 und Nr. 16 S. 166.

A. Staphylokokkeninfektionen:

Akne	0,64, 0,55, 0,82, 0,73, 0,48, 0,6
Sykosis	0,49, 0,8, 0,37, 0,1 (in sehr schwerem Fall)
Akne und Sykosis . .	0,74
Furunkulosis	0,48, 0,87, 0,79, 0,7, 0,87, 0,88, 0,39
Lippenpusteln	0,6
Rezidivierende Sepsis .	0,47.

B. Tuberkulose:

Lichen scrophylosorum	0,56
Lupus der Hand	0,9
Lupus von Nase und Pharynx	0,56
Generalisierter Lupus	0,5
Tuberkulöse Sykosis	0,4
Tuberkulöser Abszess an Arm und Brust . . .	0,56
„ „ am Oberschenkel	0,64
Tuberkulose des Larynx	0,6
„ der Lungen (Phthise)	0,75 und 0,69
„ „ Lymphdrüsen	0,85
„ „ Prostata	0,8
„ „ Harnblase	0,8 und 0,6
„ von Ovar und Peritoneum	0,65
„ des Peritoneum	0,67
Tuberkulöser Psoas-Abszess	0,4.

Ein Verhältnis zur Schwere des Krankheitsbildes ist für den Index insofern zu erkennen, als der niedrigste Betrag (1/10 des Normalen) sich bei einem klinisch besonders schweren Falle (von Staphylomykose) fand (letzte Zahl in der zweiten Querkolonne der Tabelle für den Staphylococcus); durchgehend scheint es jedoch nicht zu sein. Es muss auch auffallen, dass ein so niedriger Index wie im eben erwähnten Falle bestehen kann, ohne dass es zur Generalisierung der Infektion, zur Sepsis kommt.

Der niedrige Index bei Patienten könnte nun ebensogut die Folge, als die Ursache der Erkrankung sein; Wright ist geneigt, das letztere anzunehmen; erstens wohl, weil man bei seiner Anschauungsweise eine Herabsetzung der opsonischen Kraft geradezu als unerlässliche Bedingung der Infektion voraussetzen muss, dann aber, wie er ausdrücklich bemerkt, weil die Herabsetzung auch in Fällen besteht, wo der Prozess ein sehr umschriebener ist, so dass ihm ein Einfluss auf den Opsoningehalt des Gesamtorganismus nach Wright nicht wohl zugeschrieben werden kann.

Dass die Infektion einen Aufbrauch von Opsonin bedingt, nimmt Wright allerdings wohl ganz im allgemeinen an, wenn er es auch nur für umschriebene Krankheitsherde nachzuweisen versucht. Dieser Nachweis beruht auf einer Vergleichung des Index pathologischer Exsudate, in denen Bakterien reichlich zur Vermehrung gekommen, mit dem Index des zugehörigen Blutserums. Es fand sich folgendes:

Für Staphylokokkeninfektion war der Index

1. in der Flüssigkeit eines Alveolarabszesses . . 5,1
   im zugehörigen Blutserum 30,3
2. in der Flüssigkeit eines Patellarabszesses . . 1,25
   im zugehörigen Blutserum . . . . 14,2.

Eine Untersuchung, die später in besonderen Arbeiten wieder aufgenommen wird, ergiebt für den ersten Fall nach Eröffnung des Abszesses und Anwendung von Umschlägen:

Für das Abszesssekret 10,1
„ „ Blutserum 10,05

Für Tuberkulose war der Index:

1. für die Flüssigkeit eines Schenkelabszesses . 1,1
   für das zugehörige Blutserum 3,9
2. für die Flüssigkeit eines Psoasabszesses . . 0,0
   für das zugehörige Blutserum 0,6
3. für das Peritonealexsudat bei Peritonitis tuberc. 4,6
   für das zugehörige Blutserum 25,4

Ein Kontrollversuch ergab
für normale Gewebslymphe 0,86
für das zugehörige Blutserum 0,92

Also: Der Gewebssaft zeigt nur dann verminderten Opsoningehalt gegenüber dem Blutserum, wenn in ihm Bakterien gewachsen sind.

Für den dritten Fall von Tuberkulose war der Blutserum-Index, wie eine Kontrolle ergab, 1,5 mal grösser als der normale. Wright bringt dies mit der relativ guten Prognose der tuberkulösen Peritonitis, insbesondere mit der Möglichkeit in Zusammenhang, diese Affektion durch Entleerung des Exsudates zu beheben, die ein stärkeres Zuströmen des Blutes in die entlasteten Gefässe und Exsudation hochwertiger Flüssigkeit ermöglicht. Dass diese Entleerung auf ganz bestimmte Weise geschehen muss (ausgedehnter Bauchschnitt), die die Notwendigkeit andere Faktoren, als der blossen Entlastung der Gefässe erkennen lässt, übergeht der Autor.

Wichtig sind die beiden Arbeiten besonders durch die Mitteilungen über Immunisierungsversuche.

Solche wurden mit folgendem Impfstoff vorgenommen:

Für Staphylokokkenfälle wurde 24 stündige Agarkultur mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschüttelt, sedimentiert, abpipettiert, 1 Stunde bei 60° sterilisiert (Sterilität durch Abimpfen nach 24 stündiger Bebrütung geprüft); Bakterienzahl nach der oben erwähnten Methode bestimmt und soweit verdünnt, dass 2500 Millionen im Kubikzentimeter enthalten sind; zur Konservierung Lysol bis 0,25 % zugesetzt.

Zur ersten Injektion wird 0,5—1 ccm, für die folgende 1—2 ccm verwendet.

Für Furunkulose und Sykosis wird Staphylococcus aureus, für Akne ein Gemisch von Staphylococcus albus und citreus empfohlen. Es sei hier gleich bemerkt, dass schon früh, wie bei Leishman, auf die Verwendung des Eigenstammes, d. h. der Bakterien Gewicht gelegt wird, die im Patienten wuchern.

Für Tuberkulosefälle wurde als Impfstoff benützt:

1. Altes Tuberkulin von Koch.
2. Neues Tuberkulin von Koch (T.R.).
3. Eine Suspension von Tuberkelbazillen, auf folgende Weise hergestellt: Kultur (welcher Art, wird nicht gesagt) bei 60° (1 Stunde?) sterilisiert, im Mörser mit 0,1 % Kochsalzlösung zerrieben; leicht zentrifugiert zur Ausscheidung unzerteilter Klümpchen, abpipettiert, nochmals bei 60° sterilisiert, ausgezählt wie oben (oder die Menge durch Sedimentieren in graduierten Röhrchen bestimmt).

Zur Injektion kommt zunächst $^1/_{500}$ mg; injiziert wird in ungefähr zehntägigem Intervall.

Die vorliegenden Studien über das Verhalten der opsonischen Serumwirkung im Verlauf der Immunisierung haben im wesentlichen die Resultate bestätigt, die Wright noch vor der Konzeption der Opsonintheorie nach der nur unwesentlich modifizierten Methode von Leishman bei Immunisierung gegen Staphylokokkeninfektionen erhalten hatte. Damals, 1902 (s. Nr. 12) hatte Wright gefunden, dass auf die Injektion des Impfstoffes zunächst eine Herabsetzung der Phagozytose folgt, wie bei geeigneten Infektionen (z. B. Typhus) ein Sinken der Agglutinationskraft und bakteriziden Fähigkeit des Serums gefunden worden war. Wright spricht hier von der „negativen Phase“; diese dauert einige Stunden bis mehrere Tage, meist einen oder zwei Tage. Wie Wright für Typhus an der Agglutination gezeigt hatte, ist die Intensität und mit ihr die Dauer der „negativen Phase“ von der Dosis des Impfstoffes abhängig; je kleiner diese, desto geringer ist der Ausschlag. Je geringer aber dieser Ausschlag, desto

kleiner ist auch der andere, der ihm als „positive Phase“ folgt, d. h. das Ansteigen der Schutzkraft, sei es nun der Bakterizidie, der Agglutination oder der Phagozytose. Es handelt sich also darum, den Mittelweg zu finden, wo die negative Phase nicht so ausgeprägt ist, dass sie für den Organismus gefährlich wird, wo aber doch noch in der positiven Phase eine schliessliche Steigerung der Schutzstoffmenge erzielt wird, die einen Gewinn bedeutet.

Wright glaubt z. B., dass die Misserfolge bei Kochs Tuberkulinimpfungen Folge unrichtiger Dosierung waren und diese wiederum Folge der ungenügenden Kenntnis der Vorgänge, die während des Immunisierungsversuches im Körper sich abspielten. Koch hat allerdings seine Patienten auf die Intensität der Agglutination untersucht; die Agglutination gibt aber von der Widerstandskraft, auf deren Kenntnis es ankommt, aus verschiedenen Gründen ein ungenaues Bild. Erstens gehen Agglutination und Widerstandskraft nicht immer parallel (wohl ist bei gesteigerter Widerstandskraft die Agglutination in der Regel, nicht aber immer deutlich); dann aber hinken öfter die Schwankungen der Agglutination denen der Widerstandskraft auch nach, so dass man gerade bei ausschliesslicher Berücksichtigung der Agglutination dazu gelangen kann, im falschen Augenblick zu injizieren.

Was die Veröffentlichungen in den Proceedings Neues bringen, ist die Feststellung, dass alles, was bisher von der die Phagozytose fördernden Substanz des Blutes zu sagen war, auf Rechnung des Opsonins und nicht etwa von Stimulinen kommt.

Freilich kommt bei der Tuberkulose nach Wright noch ein anderer bedenklicher Umstand in Betracht. Der Tuberkelbacillus besitzt nämlich gegenüber dem Staphylococcus, mit dem Wright zunächst experimentierte, eine viel stärkere Invasionsenergie; d. h. er hält sich im Körper viel hartnäckiger und geht viel leichter in den Kreislauf über. Deshalb muss auch ein stärkerer Ausfall der „negativen Phase“, bezw. eine Injektion zu einer Zeit, wo schon infolge des augenblicklichen Standes der natürlichen Krankheit die Resistenz eine geringe ist, viel ängstlicher vermieden werden; sonst tritt sehr leicht das Gegenteil von dem ein, was bezweckt wird; noch bevor der injizierte Impfstoff den Körper zur Bildung von Gegenstoffen veranlassen konnte, hat er, zur bestehenden Gefahr sich summierend, den Ausschlag zu ungunsten des Körpers gegeben; und unter dem Schutz des toxischen Impfstoffes überwindet das Bakterium die Schranken, die eben noch standhielten, und kommt zur Propagation, eventuell zur Generalisation.

In Würdigung dieser Gesichtspunkte hat Wright schon in der Arbeit aus dem Jahre 1902 mit Nachdruck betont, dass bei der Immunisierung die Eigentümlichkeiten des Krankheitserregers nicht minder wie der Zustand des Patienten zu berücksichtigen ist.

Die weitere Verfolgung der praktisch wichtigen Verhältnisse beim Immunisierungsprozess sei einem besonderen, dem übernächsten Kapitel, vorbehalten. Hier sollten nur die hauptsächlichsten Gesichtspunkte namhaft gemacht werden.

Es mag uns zunächst

Der weitere theoretische Ausbau der Opsonintheorie durch die Wrightsche Schule und unabhängige Autoren.

beschäftigen.

Wir verzichten hier wohl zweckmässigerweise auf eine Sonderung, wie wir sie im Abschnitt über die Aggressine durchgeführt haben, in Arbeiten, die die Theorie zu bestätigen, und solche, die sie zu widerlegen suchen, in einen Abschnitt also der Begründung und einen Abschnitt der Kritik. Denn die Opsonintheorie ist, im Gegensatz zur Aggressintheorie, von allen Autoren im wesentlichen bestätigt worden; Widerspruch ist höchstens an Punkten von sekundärer Bedeutung erfolgt. Nur zwei deutsche Autoren, Löhlein und Gruber, zeigen einen Grad der Selbständigkeit, der uns veranlassen könnte, ihre Arbeiten denen der übrigen gegenüberzustellen; sie sind zu spät erschienen, um noch eine Änderung in der Anordnung zu gestatten. Auch sie bestätigen oder ergänzen die Hauptsätze Wrights, doch nur bedingt; ihre Vorbehalte sind geeignet, die Bedeutung der Opsonine doch so weit einzuschränken, dass die neue Lehre von der theoretischen Allmacht, die sie in Wrights Äusserungen und besonders in der Fassung von Hektoen (s. unten, S. 767) zu beanspruchen scheint, wesentlich verliert. Immerhin ist die Übereinstimmung dieser neuen Arbeiten doch gross genug, insbesondere steht die Fragestellung dieser Autoren in so enger Beziehung zu der, die wir selbst unserem Bericht zugrunde legten, dass eine gleichzeitige Behandlung mit den übrigen nur natürlich erscheint. Wir werden daher ihre Ergebnisse an verschiedenen Stellen des folgenden Kapitels unterbringen, die vom Schema der Opsonintheorie abweichenden Meinungen aber, die für die künftige Forschung nach unserer Meinung besonders wichtig werden könnten, in einem kritischen Nachtrag kurz zusammenfassen. —

Die theoretische Literatur, die sich an die grundlegenden Arbeiten von Wright anschliesst, beschäftigt sich naturgemäss in der Hauptsache mit folgenden Fragen:

1. Sind „Opsonine“ durchgehend als Ursache der Phagozytose nachzuweisen?

2. Gibt es ein einheitliches oder viele und spezifische Opsonine?

3. Kommen Opsonine in den Immunsera[1]) in vermehrter Menge vor?

4. Sind die Opsonine des normalen und des Immunserums identisch?

5. Liegen in den Opsoninen besondere, bisher unbekannte Substanzen vor, oder handelt es sich beim opsonischen Effekt nur um eine bisher übersehene Nebenwirkung der bekannten Antikörper (lytische Ambozeptoren oder Agglutinine)?

6. Haben die Opsonine eine Bedeutung als Schutzstoffe? Lässt sich nachweisen, dass avirulente Bakterien der opsonischen Serumwirkung stark, virulente dagegen schwach oder gar nicht unterworfen sind?

7. Führt ferner die Phagozytose, das Ergebnis der Opsoninwirkung, wirklich zu einer Zerstörung der Bakterien? —

Wir bemerken vorgreifend ganz im allgemeinen, dass von einer endgültigen Lösung aller oder doch der Mehrzahl dieser Fragen einstweilen nicht die Rede sein kann; die Beiträge sind noch vie zu spärlich, ihre Ergebnisse zu sehr widersprechend. Doch prüfen wir das Material zur Beantwortung der aufgestellten Frage im einzelnen.

Einige Bemerkungen zur **Kritik der Technik** seien vorausgeschickt.

Alle Autoren sind über die Bedeutung der verwendeten Bakterienmenge einig; leider aber enthalten nur wenige Arbeiten, und diese nur ausnahmsweise, genauere Angaben über die verwendeten Bakterienmengen, so dass ein Vergleich verschiedener Experimente nicht möglich ist. Dean dürfte im allgemeinen, wie Wright (45, S. 214 Anmerk.) mit Recht meint und wie Dean selbst gelegentlich zugesteht (23, S. 511), zu grosse Bakterienmengen verwendet haben; denn Durchschnittswerten von 40, 50, 60 und mehr wird man nur mit Misstrauen begegnen. Nach eigenen Erfahrungen dürften Aufschwemmungen von etwa 5 mg Bakterien in physiologischer Lösung als Ausgangsmaterial zu empfehlen sein.

Beeinflusst wird der Ausfall der Versuche ferner durch die Menge der Leukozyten, wie sehr schön ein Versuch von Rosenow zeigt, der unten (S. 765) wiedergegeben ist.

Von noch grösserer Bedeutung ist aber wahrscheinlich die Menge

[1]) Dass dasselbe für das Blutplasma wie für das Serum gilt, ist durch die erwähnten besonderen Versuche von Wright (S. 724) wohl genügend eruiert, geht ausserdem aus den zahlreichen Experimenten Wrights und anderer Autoren mit defibriniertem Blut an Stelle der Mischung von Serum und Leukozyten hervor.

des Serums, wie die Versuche von Dean zeigen; lässt man grosse Serummengen auf die Bakterien wirken, so wird ein opsonischer Effekt in Fällen erhalten, wo er bei Anwendung der kleinen Mengen des Wrightschen Versuches nicht zum Ausdruck kommt (s. S. 750 u. f.).

Macht man den Versuch statt in den Wrightschen Kapillaren in grösseren Glasröhrchen, wie sie bei der makroskopischen Agglutinationsprüfung üblich sind, indem man die Komponenten der Mischung tropfen- oder kubikzentimeterweise zusammenbringt, so tritt nach unseren eigenen Erfahrungen in den Röhrchen, die Serum und Leukozyten enthalten, eine störende Erscheinung ein, nämlich eine Sedimentierung der Leukozyten; diese schlagen sich an den Wänden nieder und bilden hier schon nach einer halben Stunde ein Häutchen, dessen Zerteilung niemehr die feine ursprüngliche Aufschwemmung ergibt. In der Opsoninliteratur wird dieser Erscheinung nur an zwei Stellen gedacht, bei Hektoen (27, S. 103), gelegentlich seiner Studien an Milzbrandbazillen, und bei Dean für Versuche mit Typhusbazillen (23, S. 519 ff., s. auch S. 800).

Dass bei Milzbrand ein Urteil über den Grad der Phagozytose schwer zu gewinnen ist, kam schon zur Sprache. Hektoen (II, S. 103) hat eine originelle Art der Schätzung angegeben; er zählt nicht die Zahl der Bakterien, die von den Zellen mehr oder weniger deutlich aufgenommen sind, sondern bestimmt das Verhältnis der Zellen, die eine Beziehung zu den Bakterien schon eingegangen sind, zu denen, bei denen dies noch nicht der Fall ist. Untersuchungen, die die Leistungsfähigkeit der alten mit dieser neuen Methode verglichen, fehlen. — Die Frage des Einflusses technischer Abweichungen auf das Versuchsergebnis berührt besonders stark eine Beobachtungsreihe, die unten (S. 743 f.) zur Besprechung kommt.

1. Frage: „Sind Opsonine durchgehend als Ursache der Phagozytose nachzuweisen?

Schon **Wright** hatte das Vorhandensein von Opsoninen, d. h. von Serumsubstanzen, die durch Veränderung der Bakterien die Phagozytose ermöglichen, sicher nachgewiesen.

Die Vorfrage, ob das Serum überhaupt eine Bedeutung für die Phagozytose hat — sei es nun, dass es sie durch Vermittelung der Phagozyten oder der Bakterien den Prozess beeinflusse —, war ja sehr leicht zu entscheiden.

Man brauchte bloss die Leukozyten von Serum befreit auf die Bakterien wirken zu lassen.

Kontrollversuche mit Leukozyten in gänzlich indifferentem Medium, wie etwa physiologischer Kochsalzlösung, fehlen bei Wright. Ein Versuch, der diesen Mangel bis zu einem gewissen Grade ersetzt, ist in dem sukzessiven Ersatz des Serums durch physiologische Lösung gegeben, über die Wright (13, S. 364) berichtet (als Bakterium Staphylococcus verwendet!):

Serum	mit	phys.	Lösg.	3fach	verdünnt	gibt	einen	Index	von	34,2,
"	"	"	"	6 "	"	"	"	"	"	27,2,
"	"	"	"	12 "	"	"	"	"	"	30,5,
"	"	"	"	24 "	"	"	"	"	"	24,8,
"	"	"	"	48 "	"	"	"	"	"	4,95,
"	"	"	"	96 "	"	"	"	"	"	0,8,
"	"	"	"	192 "	"	"	"	"	"	0,6.

Ein Ersatz ist auch in den zahllosen Versuchen mit erhitztem Serum gegeben, da ja, wie oben gezeigt, nachgewiesen war, dass das erhitzte Serum nicht etwa Hemmungsstoffe enthält, die durch die Erhitzung entstanden wären, sondern einfach eine indifferente Flüssigkeit ist.

Dieser Verdünnungsversuch ist von **Hektoen** und **Ruediger** mit einem Resultate, das das Wrightsche bestätigt, wiederholt, unter Verwendung eines Staphylococcus (26, S. 133):

Serum:	mit phys. Lösg. auf 0,6 aufgefüllt, gibt	Index von:
0,2	" " " " " " "	23,4,
0,1	" " " " " " "	19,2,
0,05	" " " " " " "	14,0,
0,025	" " " " " " "	7,5,
0,0125	" " " " " " "	2,2,
0,006	" " " " " " "	1,5,
0,003	" " " " " " "	0,7,
0,000	" " " " " " "	0,0.

Aus diesen Versuchen haben Wright und seine Nachuntersucher geschlossen, dass die Phagozyten ohne Mithilfe des Serums machtlos, also ein ganz indifferenter Faktor seien, ja, wie einer der Autoren meinte, eigentlich nur als Indikator der Serumstoffe in Betracht kämen. Das ist nun aber sicher nicht so. Eine solche Auffassung ist übrigens schon von vornherein unwahrscheinlich, da die Phagozytose sich auf korpuskuläre Elemente erstreckt, denen gegenüber „Opsonine" nicht in Betracht kommen können, z. B. Karminkörner, Tuschepartikelchen etc. Es fehlt aber auch nicht an Untersuchungen, die für Bakterien die Unhaltbarkeit der Wrightschen Ansicht erweisen. Ich selbst habe gelegentlich vielfach die Phagozytose von Bakterien durch gewaschene Leukozyten beobachten können. Löhlein hat eine Studie veröffentlicht, die eigens auf den strittigen Punkt gerichtet war (37).

Löhlein konnte nicht nur nachweisen, dass eine sehr intensive Phagozytose und auch eine „Körnchenbildung" im Zellinnern nach Mischung von Bakterien mit mehrfach gewaschenen Leukozyten zustande kommt; es zeigte sich auch die Intensität der Phagozytose in vitro der der Phagozytose in vivo (peritoneo) parallel (vergl. das Schlusskapitel).

Das Verhältnis der Phagozytose gewaschener Leukozyten zur Virulenz ist nicht genügend geklärt. Der Milzbrandbacillus wird bei „ziemlich beträchtlicher“ Virulenz (0,003 g[1]) Agarkultur für 400 g Meerschweinchen tödlich) von ihnen so energisch angegriffen, dass nach 1—2 Stunden kaum mehr ein freies Exemplar zu finden ist. Beim Kolibakterium, das erst bei Verwendung von 5 Ösen Agarkultur tötet, ist sie nur angedeutet. Für drei Streptokokkenstämme war bei Meerschweinchenleukozyten als Testobjekt der Grad der Phagozytose umgekehrt proportional der Virulenz für Mäuse. (Für das Meerschweinchen war keiner der Stämme von „beträchtlicher“ Virulenz; ob nicht trotzdem die Virulenz der für Mäuse parallel war, scheint nicht festgestellt zu sein.) Virulente Cholera (Dos. let. min. weniger als 1 Öse Agarkultur) wurde sehr reichlich aufgenommen.

Lambotte und **Stiennon** haben in einer Arbeit, die ausser Beziehung zur Opsoninliteratur entstanden ist, in Serum, das eine halbe Stunde auf 55° (behufs Komplementzerstörung) erwärmt war, wie auch in physiologischer Lösung „energische“ Phagozytose gesehen, wenn vorbehandelte Bakterien verwendet wurden; bei Verwendung normaler Bakterien war zwar die Phagozytose herabgesetzt („degré moindre“), aber offenbar noch sehr ausgesprochen.

Wir glaubten ursprünglich die Erklärung für diese Widersprüche in einem Umstande suchen zu müssen, dessen Bedeutung in anderem Zusammenhang Dean hervorgehoben hat, wie wir alsbald bei Vergleichung der Opsonine des normalen und des Immunserums sehen werden, nämlich in Unterschieden der Versuchstechnik, und zwar etwa in folgender Weise. Wahrscheinlich haben Wright und diejenigen, die sich streng an seine Vorschriften hielten, mit viel kleineren Bakterienmengen gearbeitet als Löhlein sowie Lambotte und Stiennon, vielleicht auch mit weniger dichten Leukozytenemulsionen. Sie haben sich mit der Bakterienzahl offenbar unter der Reizschwelle, die für den isolierten Leukozyten gilt, gehalten. Die Haupttatsache bleibt immerhin von den Befunden Löhleins unberührt, wird durch die von Lambotte und Stiennon sogar bestätigt, dass nämlich im Serum die Phagozytose leichter von statten geht, und zwar vermittelst einer Beeinflussung der Bakterien.

Die neueren Arbeiten von **Löhlein** zeigen aber, dass hier die Gründe tiefer liegen, dass nämlich das Wrightsche Gesetz zwar in vielen Fällen, aber nicht in allen gilt, dass es Bakterien gibt, die auch ohne Serumzusatz leicht phagozytiert werden, aber auch solche, denen gegenüber selbst der Serumzusatz machtlos ist, dass endlich — das ist be-

[1]) Sollte wohl heissen mg statt g; denn bei 3 mg, also einer mittleren Öse, kann doch beim Milzbrand nicht gut von beträchtlicher Virulenz gesprochen werden.

sonders wichtig — die Leukozyten, sofern sie überhaupt mit phagozytablen Bakterien zusammenkommen, diese auch bei sorgfältigem Ausschluss der Serummitwirkung fressen, wenn man ihnen nur Zeit lässt. Diese letztere Entdeckung ist darum besonders wichtig, weil sie Löhlein vermuten lässt, dass die Phagozyten selbst Opsonin bilden, ja dass sie die Quelle allen Opsonins sind (Nr. 38, S. 959 unten).

Den Einfluss des Serums auf verschiedene Bakterienstämme zeigt übersichtlichtlich die Tabelle, l. c. S. 951.

Bestimmung der Spontanphagozytose durch Löhlein.

Bakterien-Stamm	Intensität der Phagozytose durch gewaschene Leuk.	Intensität der Phagozytose bei Serumzusatz	Differenz = Einfluss des Serums
Vibrio cholerae	†††	†††	0 (Bakteriolyse!)
Bacillus anthracis	††† (nach 2 Stunden)	††† (nach einigen Min.)	Beschleunigung
Strept. Odessa IV	††	†††	†
Strept. Az.	†	†††	††
Bact. coli R	†	†††	††
Bact. coli C	†	†	0
Strept. F	0	0	0

Die Bedeutung der Berührungszeit möge folgendes Beispiel zeigen: Bacterium coli, Stamm J, gab nachstehende Werte:

Mischung von Leukozyten und Bakterium	Intensität der Phagozytose		
	nach 10 Min.	nach 30 Min.	nach 1 Std. 45 Min.
mit physiologischer Lösung	†	††	†††
mit frischem Serum vom Meerschw.	†††	†††	†††
mit erhitztem Serum vom Meerschw.	†	†	†††

Zunächst also ein deutlicher Unterschied, wie er den Forderungen Wrights entspricht; später aber gleicher Befund in allen Fällen, nach Löhlein, weil die Leukozyten das Opsonin, das nötig, für gewöhnlich aber im Serum als Vorrat aufgespeichert ist, in der verflossenen Zeit neu haben bilden können.

Nach dieser Tabelle hätte man tatsächlich drei Arten von Bakterien zu unterscheiden, was das Verhältnis zum Serum betrifft:

1. Bakterien, die auch ohne Serummitwirkung phagozytabel sind,
2. Bakterien, die durch Serummitwirkung leichter phagozytabel werden,
3. Bakterien, die auch durch Serummitwirkung nicht phagozytabel werden.

Schlüsse auf die schützende Bedeutung des Opsonins sind leider aus diesen Angaben nicht zu ziehen, da die Virulenz für das Versuchstier in der Arbeit nicht berücksichtigt ist (in der früheren liegen nur vereinzelte Daten vor).

Diese Entdeckungen Löhleins mögen zwar dereinst dadurch theoretischen Gewinn bringen, dass sie manche Widersprüche der Autoren lösen helfen; vorerst können sie aber nur gegenüber den Schlussfolgerungen, die man ohne ihre Kenntnis bisher auf dem Gebiete der Opsoninforschung gezogen hat, misstrauisch machen; denn, wie schon gesagt, diese ganze Forschung beruht auf der Annahme, dass nur das Serum Phagozytose ermöglicht, und der grösste Teil derselben auf der weiteren Annahme, dass normales Serum dies immer tut. Beides ist aber nach den sorgfältigen Versuchen Löhleins nicht der Fall.

Löhleins Widerspruch ist übrigens nicht ohne Erfolg gewesen. Denn man verdankt es doch wohl ihm, wenn **Wright** vor kurzem selbst, mit **Reid** zusammen, der Frage der „Spontanphagozytose" näher getreten ist; freilich hat er nicht, wie Löhlein, die Fähigkeit der Leukozyten, die verschiedensten Bakterien in physiologischer Lösung aufzunehmen, untersucht, vielmehr, durch seinen Mitarbeiter Douglas angeregt, den Einfluss des Salzgehaltes der Suspensionsflüssigkeit auf die Phagozytose eines einzigen ausgewählten Bakteriums, des Tuberkelbacillus, studiert (Nr. 45). Er gibt hier zunächst zu, dass eine gewisse Spontanphagozytose von vornherein nicht unwahrscheinlich sei, angesichts der Tatsache, dass auch körperliche Gebilde, für die eine Opsoninwirkung nicht in Betracht kommt, der Phagozytose zugänglich sind, der Tatsache ferner, dass in ein und demselben Versuch verschiedene Leukozyten sehr ungleich phagozytieren.

Die Verwendung verschieden starker Kochsalzlösung als Zusatzflüssigkeit ergab nun eine starke Abhängigkeit der Phagozytose von der Konzentration des umgebenden Mediums.

Es wurden gemischt gleiche Teile 1. einer Aufschwemmung von weissen Blutkörperchen in physiologischer Lösung, 2. einer Aufschwemmung von Tuberkelbazillen in destilliertem Wasser, 3. einer bestimmten Salzlösung.

Stärkste Phagozytose trat ein bei einem Gehalt der Mischung an 0,6 % NaCl; annähernd unterdrückt war das Phänomen bei 1,2 und mehr %, wie Kurve VII zeigt.

Dieselbe Abhängigkeit vom Salzgehalt wie rein wässerige zeigten nun aber auch Mischungen mit Serumzusatz, wie sich aus Kurve VIII ergibt.

Wir werden unten sehen, dass Dean die verschieden starke Wirkung der Erhitzung auf normales Serum einerseits, Immunserum andererseits auf die verschiedene Konzentration des Opsonins hier und dort zurückführen will. Bei Verdünnung der Sera kam nun die Konzentration der Verdünnungsflüssigkeit in ausserordentlich starken Ausschlägen zur Geltung. Kurve IX gibt einen Versuch wieder, wo ein und dasselbe Serum mit zwei Kochsalzlösungen von 0,6 und 1,3% zunehmend verdünnt wurde, so dass der Salzgehalt der Mischung für die erste Reihe abnahm von 0,8 bis 0,7%, für die zweite dagegen stieg von 0,92—1%.

Während der Befund des Verdünnungseffektes gegenüber manchen Feststellungen der Opsoninliteratur skeptisch machen muss, kommt den Beobachtungen über den Einfluss des Salzgehaltes wohl keine grosse rückwirkende Bedeutung zu, da wohl alle Autoren als Verdünnungsflüssigkeit physiologische Lösung benutzten; nur in einem Fall hat Wright selbst eine Ausnahme gemacht: bei den Versuchen mit Tuberkulose wurde, um eine homogene Suspension zu erzielen, statt 0,85%ige nur 0,1%ige Lösung verwandt. Wright hat in einer seiner letzten Arbeiten, um die Spontanphagozytose sicher auszuschliessen, eine Erhöhung des Salzgehaltes auf ca. 1% vorgeschlagen (64, Anm. S. 201). Vom Einfluss der Verdünnung auf den Effekt der Erhitzung ist an anderer Stelle die Rede.

Überraschend waren Versuche, die denen Dreyers über die Agglutination entsprachen (s. Brit. med. Journ. 1904. 10. Sept.); sie zeigten, dass höhere Temperaturen die opsonische Wirkung weniger verändern, als tiefere, und — wenn die dürftigen Angaben genügen — dass längere Erhitzung den verschwundenen Effekt wieder hervortreten lassen kann (Kurve 4 des Originals).

Auf weitere Studien über die Phagozytose in reiner Leukozytenaufschwemmung kommen wir weiter unten zu sprechen. —

Der Beweis nun, dass das Serum nicht etwa durch Metschnikoffs Stimuline auf die Leukozyten, vielmehr auf die Bakterien wirkt, war ein indirekter gewesen. **Wright** hatte Serum vor und nach der Einwirkung auf die Bakterien erhitzt und hierauf nur mit dem nachträglich erhitzten Bakterien-Serum-Gemisch Phagozytose erhalten. Dies schien zu beweisen, dass die „Opsonine“ 1. von den Bakterien aufgenommen, gebunden, und dass sie 2. durch diese Aufnahme oder Bindung gegen die Inaktivierungstemperatur unempfindlich wurden.

Vorausgesetzt war hier allerdings, dass die Erhitzung nicht schon an und für sich die Bakterien so verändere, dass sie der Phagozytose — und zwar in annähernd demselben Masse wie durch das Opsonin — zugänglich werden. Diese Voraussetzung ist zunächst nicht auf ihre Richtigkeit geprüft worden. Der Umstand, dass nach gewissen Versuchen von Wright (13, S. 366) und Bulloch-Atkin (21, S. 383) gewöhnliche wie „opsonisierte" oder „sensibilisierte" (oder „sensifizierte") Bakterien noch nach sehr starker Erhitzung (auf über 100°) der Phagozytose unterliegen, ist von letzteren Autoren dahin gedeutet worden, dass auch nach Einwirkung so hoher Temperaturen einerseits die gewöhnlichen, nicht vorbehandelten Bakterien der Absorption von Opsonin noch fähig seien, andererseits aber auch vorbehandelte den Folgezustand der „Opsonisierung" unverändert beibehielten. Beides kann bezweifelt werden. Man müsste die Möglichkeit im Auge behalten, dass hier eine Opsoninwirkung durch den Tod der Bakterien, der bei derselben Temperatur eintritt, die zur Inaktivierung des Opsonins dient, vorgetäuscht wird. Kontrollversuche mit erhitztem Serum oder Kochsalzlösung fehlen. Entscheidende Absorptionsversuche mit erhitzten Bakterien hat erst Dean (23, S. 520 oben) vorgenommen: er zeigte, dass erhitzte Bakterien nur bei Serumzusatz aufgenommen werden (s. unten S. 747).

Als einmal bekannt war, dass verschiedene Blutarten, bezw. verschiedene Kombinationen von Serum und Leukozyten gegenüber ein und derselben Bakterienaufschwemmung verschieden starke Phagozytose ergeben, war ein weiterer indirekter Beweis in der Vertauschungsmethode gegeben: Man brachte das Serum der weniger wirksamen Mischung mit den Leukozyten der stärker wirkenden zusammen und umgekehrt; dies Verfahren wies einwandfrei die vorwiegende Bedeutung des Serums nach. Wrights Belege findet man oben (S. 726); weitere stammen von **Bulloch** und **Atkin** (21). (Diese verwenden allerdings zur einen Hälfte des Experiments, dessen Leukozyten durchweg vom Menschen stammen, Kaninchenserum, eine Substitution, deren Unbedenklichkeit sie freilich durch folgende Zahlen beweisen:

Kaninchen-Serum	+	Kaninchen-Leukozyten:		10,3,
„ „	+	Menschen-	„	13,0,
Menschen- „	+	Kaninchen-	„	19,5,
„ „	+	Menschen-	„	17,6.)

Die ausschlaggebende Bedeutung des Serums tritt in folgender Zusammenstellung hervor:

1. Leuk. von Mensch I (normal) + Kaninchen-Serum . . 9,8;
Serum vom selben Menschen + Leuk. I . . 21,3.
Leuk. von Mensch II (normal) + Kaninchen-Serum . . 9,3;
Serum vom selben Menschen + Leuk. II . . 20,3.

Leuk. von Mensch III (normal) + Kaninchen-Serum . . 9,7;
Serum vom selben Menschen + Leuk. III . . 21,1.
Leuk. von Mensch IV (normal) + Kaninchen-Serum . . 9,6;
Serum vom selben Menschen + Leuk. IV . . 20,0.
Leuk. von Mensch V (normal) + Kaninchen-Serum . . 9,0;
Serum vom selben Menschen + Leuk. V . . 19,8.
Leuk. von Mensch VI (anämisch) + Kaninchen-Serum . . 9,9;
Serum vom selben Menschen + Leuk. VI . . 15,5.
Leuk. von Mensch VII (mit Akne) + Kaninchen-Serum . . 9,0;
Serum vom selben Menschen + Leuk. VII . . 14,0.

2. Norm. Serum + norm. Leuk. (vom Menschen) . . 1.
Norm. Serum + Leuk. von Lupus I . . 0,94;
Serum von Lupus I + norm. Leuk. . . 0,43.
Norm. Serum + Leuk. von Lupus II . . 0,90;
Serum von Lupus II + norm. Leuk. . . 0,43.
Norm. Serum + Leuk. von Lupus III . . 0,93;
Serum von Lupus III + norm. Leuk. . . 0,56.

Es lag aber, nach den Erfahrungen beim Studium der bekannten Antikörper, eine einfachere Beweisführung nahe, zumal, nachdem durch die ebengenannten Versuche die Bindung zwischen Bakterium und Opsonin erwiesen war, nämlich der Absorptionsversuch: Man konnte die Bakterien das Opsonin aus dem Serum absorbieren lassen, waschen und dann, in „sensibilisiertem“ oder „opsonisiertem (opsonifiziertem)“ Zustand, mit den Phagozyten zusammenbringen.

Diesen Versuch haben zuerst Wrights Mitarbeiter Bulloch und Atkin (?1) vorgenommen.

Leider ist gerade dieses wichtige Experiment etwas dürftig ausgefallen (an verschiedenen Stellen erwartet man eine Angabe über die Phagozytose gewaschener opsonisierter Bakterien als Kontrolle vergeblich). Folgende Angaben finden sich S. 386 oben:

Leuk. + norm. Serum + norm. Bakt. . . . . 31,0.
Leuk. + Serum a, das mit Bakt. bei 37° vorbeh. + norm. Bakt. 1,0.
Leuk. + Serum b, das mit Bakt. bei 0° vorbeh. + norm. Bakt. 2,5.
Leuk. + Serum a + Bakt., mit Serum bei 0° vorbeh. . . 27,0.
Leuk. + norm. Serum + Bakt., mit Serum bei 0° vorbeh. . 28,0.
Leuk. + norm. Serum + Bakt., mit Serum bei 37° vorbeh. . 26,5.

Hierher gehört auch ein Experiment von Hektoen und Ruediger (25, S. 132):

				Staph.	Strept.
Menschl. Leuk.	+ Serum (defibr. Blut!)	+ norm.		22,0,	22,2.
„ „	+ Kochsalzlösung	+ „		1,2, „	1,0.
„ „	+ „	+ vorbeh. „		10,0, „	14,0.

(Dass der Grad der Phagozytose bei Verwendung vorbehandelter Kokken immerhin vermindert ist, wird, wenigstens zum Teil, auf Verlust an Bakterien während der Vorbehandlung zurückgeführt [S. 132, Anmerk. zur Tabelle].)

Ausführlicher als durch Untersuchung der Phagozytose vorbehandelter Bakterien ist der Beweis der Absorption durch Untersuchung der vorbehandelten Sera, die schon im obenstehenden Versuch von Bulloch und Atkin zu Worte kommt, erbracht (Bulloch und Atkin, 21, S. 385). Serum, in dem Bakterien einesteils bei 37°, anderenteils bei 0° 5 bis 45 Minuten suspendiert gewesen waren, ergab durchweg einen Index von 0, während normales Serum 18,7, erhitztes 0,1 ergab.

Es seien hier einige genauere Angaben über die Absorptionstemperaturen angefügt; diese sind ja beim Studium der Antikörper längst von Bedeutung gewesen und sind es auch für den besonderen Fall der Opsonine geworden (s. u. S. 758 ff.). Die Absorption wurde, mit gutem Erfolge, meist bei 37° vorgenommen, sie wurde aber auch bei 0° versucht; in diesem Falle scheint der Erfolg geschwankt zu haben.

Bulloch und Atkin erhielten in einem Versuche vollständige Absorption: ein Serum, das unverändert mit Staphylokokken einen Index von 18,7 hatte, ergab nach Vorbehandlung mit Kokken bei 0° wie bei 37° nicht den geringsten opsonischen Effekt (21, S. 385).

Hektoen und Ruediger (25, S. 133) melden bloss, dass die Absorption bei 1—4° nicht so rasch von statten geht wie bei 37°.

Löhlein (38, S. 955) hat Absorption bis 0° feststellen können; ein Vergleich mit der bei höheren Temperaturen fehlt.

Bemerkenswert ist auch die Möglichkeit, deren tatsächliches Bestehen allerdings erst durch die Kontrollversuche von Dean (23, S. 510 oben), die das Ausbleiben der Phagozytose gegenüber erhitzten Bakterien bei Fehlen des Serumzusatzes ergaben, sicher erwiesen ist, dass auch abgetötete, und zwar durch Hitze abgetötete Bakterien das Opsonin aufnehmen können (vergl. S. 745). Denn, abgesehen von ihrer theoretischen Bedeutung, die wir erst im letzten Kapitel würdigen können, legt sie folgenden Gedanken nahe, dem eine grosse praktische Bedeutung zukommen dürfte. Man müsste feststellen, ob sich nicht eine haltbare Aufschwemmung von Bakterien, analog dem Fickerschen Reagens, herstellen lässt, vielleicht durch Fixieren der Bakterien in Formol und nachheriges Waschen, mit der das Arbeiten ein ausserordentlich einfaches würde.

Suchen wir uns nun über das Vorkommen, den Wirkungskreis der Opsonine etwas eingehender zu unterrichten.

Schon Wright hatte für die verschiedensten Bakterienarten die Opsonine nachgewiesen; er ist von den nachfolgenden Autoren hierin bestätigt worden. Es ist auch alsbald von den Nachfolgern Wrights gezeigt worden, dass die Opsonine sich bei den verschiedensten Tieren ebensogut wie beim Menschen finden (Dean [23], Hektoen [25 ff.] etc.).

Wir haben nun freilich schon gesehen, dass für zwei Bakterienarten, den Diphtherie- und Xerosebacillus, der Nachweis eines Opsonins Wright nicht geglückt ist. Streng genommen hat sich allerdings nur herausgestellt, dass gegen diese Bakterien ein Opsonin vom gleichen Verhalten gegenüber hohen Temperaturen, wie es die übrigen Opsonine zeigen, nicht existiert; denn Wright hat auch hier nur die indirekte Methode des Opsoninnachweises durch Serumerhitzung angewendet; er hat nur gefunden, dass die betreffenden Bakterien auch in erhitztem Serum von den Leukozyten aufgenommen werden (s. o. S. 726 ff.). Es scheint nun nach jüngeren Publikationen aber sicher Mikroorganismen zu geben, die ganz ohne Serummitwirkung den Leukozyten zum Opfer fallen; so, nach Miss Tunnicliff, „gewisse fusiforme Bazillen und Spirillen", nach J. Davis eine Reihe „influenzabazillenähnlicher" Keime, wie sie bei Keuchhusten gefunden werden (zitiert nach Hektoen [30, S. 3]), nach Löhlein auch Choleravibrionen und Milzbrandbazillen, wenigstens gewisse Stämme (s. ob. S. 742).

Andererseits ist aber die Wirksamkeit von Opsoninen auch über das Reich der Bakterien hinaus festgestellt, und zwar überall, wie es scheint, wo die bekannteren Antikörper, wie Lysine oder Agglutinine, gefunden worden sind; so, nach Hektoen (30), für Blastomyzeten und Protozoen (Trypanosomen), nach Barrat für Erythrozyten (siehe hierüber auch das folgende Kapitel [Zusammenfassung]).

Dass man bei weiterer Vertiefung in das Studium der Opsonine noch auf andere eigentümliche Befunde stossen wird, die sich nicht in das Wrightsche Schema fügen, aber Analogien in der Lehre von den bekannten Antikörpern haben, ist nach einigen, vorläufig mehr nur andeutungsweisen Mitteilungen Hektoens nicht unwahrscheinlich (einen solchen Befund ausführlicher wiederzugeben, haben wir weiter unten Veranlassung). Hier weisen wir nur auf folgendes hin.

Durch verschiedene Autoren (Bulloch und Atkin [23], Hektoen und Ruediger [25] z. B.) ist gezeigt worden, dass ein und dasselbe Serum die Bakterien für die Leukozyten verschiedener Tierarten opsonabel macht. Diese Fähigkeit ist jedoch nicht bei jeder Kombination zu finden. So beobachteten Hektoen und Ruediger (S. 133) den Fall, dass ein Streptococcus durch Menschenserum wohl für Menschen, nicht aber für Meerschweinchenleukozyten zugänglich wurde. Die Autoren wollen damit gerechnet wissen, dass es für ein und dieselbe

Bakterienart (auch in einem und demselben Wirtstier? [Text undeutlich!]) mehrere Arten von Opsonin geben kann. An anderer Stelle (30, S. 3) meint Hektoen, es könnten auch Bakterien existieren, denen gegenüber die eine Art Leukozyten die Mitwirkung eines Opsonins nötig hat, die andere nicht.

Wichtig ist die

2. Frage: Gibt es ein einheitliches oder viele und spezifische Opsonine?

In einer Zusammenfassung der Ergebnisse der Opsoninforschung, die Mitte dieses Jahres erschien, sagt Hektoen mit Recht, dass diese Frage noch unentschieden sei. Die entscheidende Antwort auf Grund von Absorptionsversuchen liegt jedoch nunmehr vor.

Die Belege für die Spezifität der normalen wie auch der Immunopsonine sind in folgenden Experimenten von **Bulloch** und **Western** gegeben:

a) Es ist der Index bei Verwendung von Leukozyten[1]) mit

1.	Normalserum	+ Staphylokokken	22,9.
2.	„	+ Bact. pyocyan.	4,7.
3.	Serum, mit Staphylokokken vorbehandelt	+ Staphylokokken	0,5.
4.	„ „ „ „	+ Pyocyaneum	4,0.
5.	„ erst mit Staph., dann Pyocyan. vorbeh.	+ Pyocyaneum	0,4.

b) Bei anderer Kombination ergeben Leukozyten[1]) mit

1.	Normalserum	+ Tuberkelbaz.	3,03	3,0	1,61[2]).
2.	„	+ Staphylokokk.	12,6	12,3	7,00.
3.	Serum, mit Tuberk. vorbehand.	+ Tuberkelbaz.	0,4	0,5	0,45.
4.	„ „ „ „	+ Staphylokokk.	9,0	10,23	9,96.
5.	„ „ Staph. „	+ Tuberkelbaz.	2,7	—	2,7.
6.	„ „ „ „	+ Staphylokokk.	0,43	0,26	0,34.
7.	„ erst mit Tuberk., dann Staphyl. vorbehandelt	+ Staphylokokk.	0,13	0,26	0,19.
8.	„ erst mit Staphyl., dann Tuberk. vorbehandelt	+ Tuberkelbaz.	0,16	0,76	0,51.

Aus beiden Versuchen geht mit voller Deutlichkeit hervor, dass die Normal-Opsonine spezifisch sind. Für die Spezifität der Immun-Opsonine spricht das Auseinandergehen der Werte nach Impfung mit zwei Bakterienarten, wie sie die Kurve Nr. VI zeigt.

---

[1]) Diese, wie das Serum, vom Menschen stammend.

[2]) Die Zahlen der ersten beiden Kolonnen sind an den Präparaten eines und desselben Experimentes durch unabhängige Zählung zweier Beobachter, diejenigen der dritten Kolonnen bei einem zweiten Experiment erhalten worden.

Verschiedene Wahrscheinlichkeitsgründe hatten allerdings schon früher die Annahme der Spezifität nahe gelegt. Solche sehen wir z. B. in der oben berührten Sonderstellung, die bei der Opsoninprüfung die Gruppe des Diphtheriebacillus einnimmt, vor allem aber in der Tatsache, dass bei Infektionskrankheiten der opsonische Index nur dem Bakterium gegenüber herabgesetzt ist, das ursächlich in Betracht kommt (für das Sinken des Index bloss diesem einen Bakterium gegenüber liegen freilich nur ganz spärliche Angaben vor; eine findet man in einer der Krankengeschichten Wrights [s. u., Kapitel über Immunisierung] mitgeteilt!), sowie in Steigerung des Index bei künstlicher Immunisierung ausschliesslich dem injizierten Bakterium gegenüber. Dass der Index des immunisierten Organismus nur dem Bakterium gegenüber erhöht ist, gegen das die Immunität gerichtet ist, geht freilich, abgesehen von den Angaben Bulloch und Westerns, nur aus der späteren Arbeit von Leishman (10) hervor, der allein mit mehr als einem Bakterium seine Sera prüfte. (Dass er zwar die phagozytosesteigernde Wirkung des Immunserums sehr ausgeprägt findet, jedoch — wie wir glauben, mit Unrecht — die Opsonine als deren Ursache nicht anerkennen kann, vielmehr wie schon früher an ihrer Stelle Stimuline sieht, wird sofort eingehend zu besprechen sein.)

Die zuletzt erwähnten Beobachtungen beantworten auch schon die

3. Frage: Kommen Opsonine in den Immunsera in vermehrter Menge vor? und **4. Frage:** Sind die Opsonine des normalen und des Immunserums identisch?

Wright selbst hat seine Beobachtungen nur am Menschen gemacht; bei ihm hat er nach Injektion eines Impfstoffes, dessen Herstellung oben beschrieben ist, den Opsoningehalt des Blutes steigen sehen. Er hat die Impfungen nur soweit fortgesetzt, als es das therapeutische Interesse zu erfordern schien. Ein hochwertiges Serum kam dabei nicht zustande; es stieg der Index im Verlauf der Impfung in der Regel aufs doppelte, selten aufs drei- oder vierfache. Ob es sich hier um Vermehrung des normalen Opsonins oder um Hinzutreten eines neuen opsonischen Antikörpers handle, bildete nicht den Gegenstand der Diskussion.

Als nun durch andere Forscher hochwertige Menschen- und besonders Tiersera zur Prüfung herangezogen wurden, schien sich die Frage dahin entscheiden zu wollen, dass die Immunopsonine von den normalen Opsoninen verschieden seien.

Leishman hat aus seinen Beobachtungen sogar, wie eben bemerkt und schon früher ausführlich besprochen, den Schluss gezogen, dass die Phagozytosesteigerung im Immunserum überhaupt nicht auf Opsonine,

sondern Stimuline zurückzuführen sei. Während nämlich Wright auch bei seinen geimpften Patienten mit erhöhtem Index die Thermolabilität der normalen Opsonine wiederfand, stellte Leishman in seinen Immunsera eine thermostabile Substanz als Ursache der Phagozytose fest. Er hat sich in seinen Versuchen zunächst — sie wurden vorerst im Anschluss an seine eingangs des Kapitels besprochenen Untersuchungen unabhängig von Wrights Gesichtspunkten angestellt — der eigenen Technik bedient mit der einfachen Erweiterung, dass er zu der Mischung von Blut und Bakterien Immunserum hinzufügte. Die Prüfung der unveränderten Sera ergab für:

a) Maltafiebersera:

1. Serum von einem Maltafieber-Rekonvaleszenten = A,
2. „ „ „ „ Immun-Kaninchen = B

(ersteres mit drei, letzteres mit zwei Blutproben testiert):

Maltakokken + Blut 1 (normal) allein: 17,6, mit Immunserum A: 70,0,
„ + „ 2 „ „ 3,1, „ „ A: 43,0,
„ + „ 3 „ „ 0,4, „ „ A: 4,5,
„ + „ 1 „ „ 4,7, „ „ B: 15,2,
„ + „ 2 „ „ 0,5, „ „ B: 1,8.

(Ob die gleichen Bakterienmengen angewandt, ist nicht angegeben.)

b) Typhussera:

1. Serum von einem Typhus-Rekonvaleszenten:

Typhusbazillen + normales Blut allein 8,2,
„ + „ „ + Typhusserum 19,1,
„ + „ „ + Maltafieberserum . . . 1,5.

2. Serum von einem Typhus-Immun-Kaninchen:

Typhusbazillen + normales Blut allein 5,4,
„ + „ „ + Typhusserum 19,5,
„ + „ „ + normales Menschenserum 3,1 [1]).

Dieser Versuch beweist unter anderem auch die Spezifität der Immun-Opsonine; auf ihn ist an anderer Stelle schon hingewiesen worden.

Die Erhitzung lieferte folgende Zahlen:

a) für Maltafieber-Kaninchenserum:

Maltakokken + normales Blut allein 3,0,
„ + „ „ + normales Kaninchenserum . . . 3,8,
„ + „ „ + erhitztes Immun-Kaninchenserum 15,0.

(Kontrolle mit nichterhitztem Immunserum fehlt.)

---

[1]) Die Sera in diesen Versuchen 1:10 verdünnt.

b) für Typhus-Kaninchenserum:

Typhusbazillen + normales Blut allein 2,3,
„ + „ „ + erhitztes Immun-Kan.-Serum 8,0.

Mit Wrights Technik folgendes Ergebnis[1]):

1. Typhusbaz. + Leuk.-G. + Norm.-Ser. erhitzt 3,2,
„ + „ + „ + Immun-Kan.-Ser. erhitzt 11,0,
2. „ + „ + „ erhitzt . . . . 2,8 u. 6,4,
„ + „ + „ + Msch.-Imm.-Ser.[2]) 17,4 u. 22,7.

Diese Versuche weisen allerdings thermostabile phagozytose-fördernde Substanzen im Serum nach, aber (was Leishman nicht genügend würdigt) nicht nur im Immunserum, sondern auch im normalen; denn die Zahlen, die Leishman mit erhitztem Normalserum bekommt, sind nicht wesentlich von denen verschieden, die er mit unverändertem Serum erhielt (ein sicheres Urteil ist wegen der mangelhaften Kontrollversuche nicht möglich).

Wie erwähnt, hat Leishman aus seinen Experimenten nicht etwa den Schluss auf besondere Immun-Opsonine gezogen, glaubte vielmehr Stimuline vor sich zu haben, insbesondere auf Grund nachstehenden Versuchs:

Drei Bakterienaufschwemmungen wurden mit verschiedenen Leukozyten-Serum-Gemischen zusammengebracht:

1. Suspension I: Bakterien mit physiologischer Lösung,
2. „ II: Bakterien mit erhitztem Kaninchen-Immunserum,
3. „ III: Bakterien mit erhitztem Kaninchen-Normalserum

vorbehandelt, dann ausgeschleudert (d. h. zentrifugiert) und nach Entfernung der überstehenden Flüssigkeit in physiologischer Lösung aufgeschwemmt.

Es lieferte nun

	mit Susp. I	II	III
1. Leuk.-G. + erhitztes Norm.-Ser.-G.	38	23	35
2. „ + „ „ + erh. Immun-Kan.-Ser.	76	49	70
3. „ + „ „ + „ Normal- „	43	28	34

Bei diesem Experiment sind nun zunächst schon die hohen Zahlen bedenklich. Leishman hat aber bei der Deutung ausserdem eine Möglichkeit ausser acht gelassen, die nach Beobachtungen von Wright, über die oben berichtet worden ist, in Betracht gezogen worden musste. Er hatte sicher recht, wenn er zunächst voraussetzte, beim

---

[1]) Leukozyten und Normalsera von Menschen (2 Fälle, G. u. W.).

[2]) Auch hier sind die Sera verdünnt; die Erhitzung wurde aber vor der Verdünnung vorgenommen.

Vorhandensein von „Opsonin" müssten die Zahlen in der zweiten Vertikalkolonne, nämlich für die Bakterien, die mit Immunserum vorbehandelt sind, erhöht sein. Tatsächlich waren sie aber nicht erhöht. Leishman hätte nun nicht übersehen dürfen, dass diese Zahlen freilich nicht grösser, aber auch nicht gleich sind, sondern durchweg kleiner. Wright hatte bei seinen vergleichenden Studien gefunden, dass bei Typhus und Cholera die Zahlen für die Mischungen mit unverändertem Serum oft wider Erwarten klein sind und hatte dies — wie uns schien, mit Recht — auf teilweise Zerstörung der Bakterien im Serum vor Aufnahme durch die Phagozytose erklärt. Eine solche Zerstörung dürfte infolge der Vorbehandlung mit Immunserum innerhalb der Leukozyten (Komplement fehlte ja ausserhalb infolge der durchgehenden Erhitzung!) in erhöhtem Masse stattgefunden haben und die niederen Zahlen erklären.

Übrigens hat Leishman selbst sich auf seine Versuche — freilich ohne Begründung — nicht allzusehr versteift[1]).

Es haben dann Neufeld und Rimpau in Immunsera gegen Strepto- und Pneumokokken phagozytosefördernde Stoffe von thermostabiler Beschaffenheit gefunden und daraus auf deren besondere Natur geschlossen. Wie wir eingangs begründeten, werden wir die Arbeiten dieser Autoren in einem besonderen Abschnitt besprechen; hier begnügen wir uns mit vorstehender Notiz.

Das Hauptinteresse muss sich an dieser Stelle auf die Arbeit von Dean (23) konzentrieren. Das Ergebnis dieser Arbeit deckt sich zwar mit dem von Leishman wie Neufeld und Rimpau insofern, als auch Dean den Nachweis thermostabiler phagozytosefördernder Serumstoffe erbringt; Dean weist aber auch, eine vom Autor übersehene Beobachtung Leishmans bewusst bestätigend, eine gewisse Thermostabilität des normalen Opsonins nach und findet von ihr aus die Möglichkeit, die Opsonine des normalen wie des Immunserums als identisch aufzufassen, wie folgt.

Schon für das normale Serum (von Menschen, Pferden, Ziegen, Kaninchen und Meerschweinchen) gelang der Nachweis, dass auch nach Erhitzung, wie sie Wright angab, ein ausgesprochener opsonischer Effekt zu erhalten war, man musste auf die Bakterien nur statt der

[1]) Eigentümlich berührt der Schlusssatz: „My reasons for employing the word „stimuline" in referring to these substances depended more upon my conviction of their identity with Metschnikoffs „stimulines", than upon any certainty as to their stimulating action on the leucocytes; but I think it is obvious that further experimental proof is needed as to the manner in which these substances produce their effects before they can be accurately labelled with a description name." Es berührt diese Stelle um so eigentümlicher, als Leishman auf derselben Seite mitteilt, dass Metschnikoff auf Grund der Wrightschen Untersuchungen sich Wright gegenüber geneigt gezeigt habe, seine Stimuline zu Gunsten der Opsonine fallen zu lassen.

minimen Dosen des Wrightschen Versuches grosse Serumdosen einwirken lassen; so ergab z. B. bei Anwendung desselben Materiales der Wrightsche Versuch (in Kapillaren) den Index 4, der Versuch mit grossen Dosen den Index 60. In ersterem Versuche wurden Staphylokokken mit erhitztem Pferdeserum und Pferdeleukozyten gemischt zu gleichen Teilen, wobei offenbar nur wenige Kubikmillimeter oder Bruchteile eines solchen zur Verwendung kamen; im zweiten wurden Kokken mit Serum, und zwar 5 ccm, vorbehandelt und dann abzentrifugiert und ausser mit Leukozyten nur mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt.

Verwendet man gar ein Serum, das, wie Immunserum, reich an der wirksamen Substanz ist, so genügen auch nach Erhitzung schon geringe Mengen; ja diese können einen stärkeren Ausschlag geben als normales nichterhitztes Serum, z. B. gegenüber Staphylokokken: Nichterhitztes Kaninchen-Normalserum Index 9, erhitztes Kaninchen-Normalserum 0,2, erhitztes Kaninchen-Immunserum 20.

Der Gehalt an Opsonin ist übrigens bei verschiedenen Tierarten recht verschieden; ein Versuch beim Pferd, dem vorigen ganz analog, ergab: Für nicht erhitztes Normalserum den Index 30, erhitztes Normalserum den Index 8, erhitztes Immunserum den Index ca. 60.

Es wird demnach nur ein Teil der opsonischen Kraft durch die Erwärmung auf 60° zerstört; dieser Teil ist verhältnismässig gross im normalen, nur wenig beträchtlich im Immunserum.

Die Zerstörung des labilen Teiles geht sehr rasch vor sich; schon nach wenigen (1—3) Minuten ist der endgültige Zustand erreicht:

So ist der Index z. B.

	am Ende der ersten,	zweiten,	dritten Minute
für Normalserum	von 20 auf 5,	auf 1,	auf ca. 0,5;

für Immunserum von ca. 50 auf 18; nicht mehr weiter gefallen.

Ein leichter weiterer Abfall bei länger dauernder Erhitzung kommt freilich nach anderen Versuchen vor; so ergab in zwei Versuchen die Zählung

Erhitzung auf:	20 Min.	40 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.
im I. Versuch:	unzählbare	unzählbare	unzählbare	36	30	30
im II. „	„	„	„	unzählbare	44	21

Kokken in der Zelle.

Für feinere Unterschiede war die Verwendung von Staphylokokken, die in den zitierten Versuchen durchweg vorlag, nicht ganz geeignet,

da dieser Mikroorganismus so leicht phagozytiert wird, dass rasch eine Anfüllung der Zellen mit Mikroben eintritt, die eine Zählung ausschliesst.

Eine weitere Stütze findet Deans Auffassung von der Einheit der Normal- und Immunopsonine durch folgende Absorptionsprüfungen (23, S. 617 f.): Schickt man Bakterien, die mit Normalserum vorbehandelt sind, durch Immunserum, so schwächen sie dessen opsonische Fähigkeit viel weniger als unbehandelte Kokken (erniedrigen sie z. B. von 24 auf 13, normale Kokken auf 4, in einem anderen Falle von 30 auf 24,3 bezw. auf 8); umgekehrt entnehmen durch Immunserum gesättigte Bakterien dem Normalserum nur noch wenig Opsonin; hier scheint die Absorption im zweiten Serum noch geringer zu sein (Differenzen in zwei Versuchen: 40—30 gegenüber 40—2,3 und ca. 35—27 gegenüber 35—2), was mit dem reicheren Opsoningehalt des Serums stimmen würde, in dem die Sättigung vorgenommen (Immunserum!).

Wright hat zur Frage der Einheit von Immun- und Normalopsonin in einer späteren Arbeit nochmals Stellung genommen. Er konnte zeigen, dass das Opsonin des Immunserums, oder, wie er sich eine Zeitlang vorsichtigerweise ausdrückte, das inzitatorische Element (45, S. 200; 64, S. 211), ebenso empfindlich gegen Erhitzung ist, wie das des Normalserums, sobald man es nur in entsprechender Verdünnung untersucht; dasselbe gilt für die Lichtempfindlichkeit (64, S. 223). Siehe auch Kurve XI.

Ich muss gestehen, dass ich, was die Wrightsche Identifizierung dieses inzitatorischen Elementes des Immunserums mit dem Normalserum betrifft, Bedenken nicht ganz unterdrücken kann. Es lässt sich allerdings wohl denken, dass ein Stoff in stärkerer Konzentration der Erhitzung besser widersteht, man wird daher, wenn man von den zwei Arbeiten, die vom inzitatorischen Elemente handeln, nur die letzte berücksichtigt, die an einem schönen Versuch die zunehmende Thermolabilität bei zunehmender Verdünnung unzweideutig zeigt, Wright gern folgen. Sieht man sich aber die Zahlen der voraufgehenden Mitteilung an, so muss man doch stutzig werden; denn die Konzentration des Opsonins ist in den Sera, die relativ hitzebeständig sind, gar nicht viel grösser, nur in seltenen Ausnahmefällen um mehr als die Hälfte, sie kann sogar kleiner sein (Seite 202, Fall 10). Ferner verzeichnet Wright einen Fall, wo der opsonische Index im erhitzten Serum gar grösser ist (S. 202, Nr. 12). Die Sache ist wichtig genug, um die Anführung der entscheidenden Zahlen zu rechtfertigen.

Es fällt der opsonische Index infolge der Erhitzung

bei Gesunden:					bei Kranken und Geimpften:				
von	1	auf	0,125	(= 1/8)	von	1,5	auf	0,4	(= ca. 1/4)
„	1	„	0,08	(= ca. 1/12)	„	1,4	„	0,8	(= 4/7)
„	1	„	0,09	(= ca. 1/11)	„	1,2	„	0,72	(= ca. 2/3)
„	1	„	0,06	(= ca. 1/16)	„	1,0	„	0,1	(= 1/10)
„	1	„	0,06	(= ca. 1/16)	„	1,4	„	1,0	(= 5/7)
„	1	„	0,08	(= ca. 1/12)	„	1,4	„	0,09	(= 1/15)
„	1	„	0,00		„	1,1	„	0,6	(= ca. 1/2)
„	1	„	0,1	(= ca. 1/10)	„	1,0	„	0,8	(= 4/5)
					„	1,7	„	0,4	(= ca. 1/4)
					„	0,7	„	0,33	(= ca. 1/2)
					„	1,2	„	0,7	(= ca. 2/3)
					„	1,5	„	1,7	(steigt!)
					„	1,4	„	0,8	(= 4/7) etc.

Der Unterschied in der zweiten Kolonne entspricht keineswegs dem in der ersten; eine reine Abhängigkeit des Erhitzungseffektes von der Konzentration des Opsonins ist also aus diesen Zahlen nicht zu entnehmen; Wright wird sich also in dieser Angelegenheit wohl noch einmal äussern müssen und wird einstweilen die Ansicht anderer Autoren, siehe das Kapitel „Bakterietropin"), wonach die „Immunopsonine" von den normalen verschieden sind, nicht so entschieden zurückweisen können, wie er es in der zweiten der eben besprochenen Arbeiten getan hat (S. 220).

Wenden wir uns nun zur weiteren,

5. Frage: Liegen in den Opsoninen besondere, bisher unbekannte Substanzen vor, oder handelt es sich beim opsonischen Effekt nur um eine bisher übersehene Nebenwirkung der bekannten Antikörper?

Wright hatte sich für die erste der beiden Möglichkeiten ent schieden, 1. weil opsonische Wirkung in Sera vorkommt, die der bakteriolytischen und agglutinierenden Wirkung entbehren, 2. weil in den Fällen, wo die verschiedenen Serumwirkungen sich nebeneinander nachweisen lassen, ein Parallelismus zwischen ihnen nicht besteht.

Das erste Argument ist nicht stichhaltig, da es durchaus denkbar ist, dass ein Bakterium zwar dem opsonischen, nicht aber den übrigen Einflüssen ein und derselben Substanz zugänglich wäre. Was das andere Argument betrifft, so liegen keine genaueren Angaben über die Tatsachen vor, auf die es sich stützt; wenn aber solche Tatsachen auch beizubringen wären, so könnte doch derselbe Einwurf wie gegenüber dem ersten Argument erhoben werden.

Es ist nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung nicht zulässig, Abwesenheit manifester Bakteriolyse und Fehlen von Ambozeptoren zu identifizieren; bekanntlich sind durch die Komplementabsorption nach Bordet-Gengou Ambozeptoren in sehr vielen Fällen nachzuweisen, wo nichts von Lyse zu sehen ist. Man bringt die Bakterien mit dem zu prüfenden Serum bei 0° zusammen; ist ein Ambozeptor vorhanden, so wird er fixiert; bringt man nun die mit dem Ambozeptor beladenen Bakterien in frisches komplementhaltiges Blut, so entziehen sie diesem vermittelst des Ambozeptors das Komplement; dies wird deutlich, wenn man diesem Serum nachträglich Blutkörperchen zusetzt, die ebenfalls mit dem passenden Ambozeptor beladen sind; diese bleiben ungelöst, während sie bei Anwesenheit von Komplement sich lösen. Dieser Versuch setzt allerdings, entgegen Ehrlich, ein einheitliches Komplement voraus; wird trotzdem auch in Deutschland fast allgemein anerkannt.

Von den späteren Autoren hat nur einer im Gegensatz zu Wright dem Zusammenhang mit den Bakteriolysinen, mehr als einer demjenigen mit der Agglutination das Wort geredet.

Dean weist darauf hin, dass Agglutination die Phagozytose erhöht. Er findet, dass dies auch für die nichtspezifische Agglutination zutrifft, wie sie z. B. durch Zusatz von Fuchsinlösung zu den Bakterien zustande kommt. (Dass hier nicht etwa die Schädigung der Vitalität schuld ist, wird durch Kontrollversuche mit durch Hitze getöteten Kokken bewiesen; diese werden — ohne Mitwirkung von Serum — nicht aufgenommen [23, S. 520]).

Dean kommt schliesslich auf Grund seiner Versuche zu dem Schluss, dass man für den opsonischen Effekt der Blutflüssigkeit nicht eine besondere Substanz verantwortlich zu machen braucht. Den grössten Teil der Wirkung schreibt er dem Immunkörper (Ambozeptor, Fixator, Substance sensibilisatrice) zu; den Teil der Wirkung, der durch Erhitzen zum Ausfall kommt, ist er geneigt, auf Verstärkung der Immunkörperwirkung durch das Komplement zurückzuführen. Wie sich Dean dabei das Verhältnis der Agglutinine zu den lytischen Körpern denkt, ist nicht klar gesagt.

Er kommt also wieder auf die alte Anschauung von Sawtschenko, Levaditi u. a. zurück. Diese war seinerzeit verlassen worden, weil man Phagozytoseförderung, also opsonischen Effekt im Sinne Wrights, auch in Sera gefunden hatte, in denen Immunkörper fehlten. Nach Dean war nun dies Fehlen nur ein scheinbares gewesen; es kommt hier der Einwand zur Geltung, den wir eben Wright gegenüber erheben mussten; man hatte auf das Fehlen von Bakteriolysin aus dem Mangel bakteriolytischer Fähigkeit der betreffenden Sera geschlossen. Dieser Schluss ist aber nicht bindend. Es ist sehr wohl denkbar, dass der opsonische Effekt viel leichter auftritt, durch viel geringere Mengen von Immunkörpern zustande kommt, als der bakteriolytische, wie schon Sawtschenko vermutet hat.

Massgebend kann für uns die Stellungnahme Deans nicht sein, weil Dean das zweite Argument von Wright, die Diskrepanz von Ambozeptor und Agglutination und Opsonisierung, wo sie nebeneinander vorhanden, nicht berücksichtigt hat.

Wenn Hektoen und Ruediger sowie Bulloch und Atkin zu einer ablehnenden Haltung gegenüber der Identifizierung gelangen, so geschieht freilich auch dies nicht auf Grund ausgedehnter vergleichender Untersuchungen über den Parallelismus von Ambozeptor- oder Agglutinin- und Opsoningehalt, sondern unter Berufung auf das Studium der Struktur der Opsonine. Da ist es nun sehr bemerkenswert, dass die Ergebnisse der Autoren ganz entgegengesetzte sind.

Bulloch und **Atkin** finden folgendes (21, S. 385 ff):

I. Experiment:

1. Normales Serum + norm. Bakt. + Leuk. . . . . ca. 18
2. Erhitztes normales Serum + norm. Bakt. + Leuk. 2
3. Serum, mit Bakt. bei 0° vorbeh. + norm. Bakt. + Leuk. . 2
4. Serum, mit Bakt. bei 0° vorbeh. + erhitztes norm. Serum + norm. Bakt. + Leuk. 2
5. Bakterien, mit norm. Serum vorbeh. + Leuk. 22
6. Bakterien, mit norm. erhitzten Serum vorbeh. + Leuk. . . 4.

II. Experiment:

1. Normales Serum + norm. Bakt. + Leuk. . . . . . . ca. 16
2. Erhitztes normales Serum + norm. Bakt. + Leuk. . . . 0,5
3. Normales Serum + Bakt., die mit erhitztem Serum vorbeh. + Leuk. 15,5
4. Bakterien, die erst mit erst mit erhitztem, dann unverändertem Serum vorbeh. + Leuk. 0,4
5. Serum, mit Bakt. vorbeh., die ihrerseits schon mit erhitztem Serum vorbeh. + norm. Bakt. + Leuk. . . . . 0,4.

Von diesen Experimenten zeigt das erste, dass im Serum, wenn es mit Bakterien bei 0° behandelt wird, keine aktive Substanz, insbesondere kein opsonisches Komplement übrig bleibt, wie es doch der Fall sein müsste, wenn das Opsonin mit den gewöhnlichen Ambozeptoren identisch wäre. Dies beweist aber nichts gegen Deans Auffassung, da ja Dean selbst angenommen hat, dass der Ambozeptor den opsonischen Effekt erzeugen kann ohne Mitwirkung des Komplements.

Das zweite Experiment zeigt, dass beim Erhitzen das Opsonin gänzlich zugrunde geht, und nicht etwa eine Modifikation entsteht — in Anlehnung an Ehrlich als „Opsonoid“ zu bezeichnen —, die zwar inaktiv, aber doch imstande wäre, die Bakterien zu besetzen und gegen-

über nachträglich zugefügtem aktiven Opsonin unangreifbar zu machen (Bakterien, mit erhitztem Serum vorbehandelt, sind nichterhitztem Serum zugänglich, aber nicht etwa bloss dank der Aufnahme eines Komplements, denn sie rauben ihm seine ganze Aktivität).

Diesen Versuchen und Schlüssen von Bulloch und Atkin stehen folgende von **Hektoen** und **Ruediger** gegenüber (26, S. 134):

Experiment:

a) Gewaschene Leukozyten +

1. Vorbehandelte Bakterien (Streptokokken) 16,0
2. „ „ erhitzt auf 58° 30 Min. 4,2
3. „ „ „ „ 60° „ „ 2,5
4. Nichtvorbehandelte Bakterien, nicht erhitzt . . . . 0,1.

b) Statt gewaschener Leukozyten defibriniertes Blut +

1. Vorbehandelte Kokken, erhitzt auf 58° 30 Min. 4,6
2. Nichtvorbehandelte Kokken, erhitzt auf 58° 30 Min. . . . 12,6
3. „ „ „ „ 60° „ „ . . . 12,5
4. „ „ nicht erhitzt . . . . 15,0.

Diese Ergebnisse sind dadurch sehr auffallend, dass sie in direktem Widerspruch mit zahlreichen Angaben von Wright und anderen Forschern stehen und zwar in folgenden Punkten:

Nach Wright und anderen beeinflusst die Erhitzung das Opsonin nicht mehr, nachdem es an die Bakterien gebunden ist; hier sinkt der Index bei dieser nachträglichen Erhitzung auf weniger als ein Fünftel (a, 3 im obigen Experiment) und es ist auch normales Serum (defibriniertes Blut!) nicht imstande, solchen Kokken gegenüber Phagozytose herbeizuführen.

Diese Tatsachen einmal als richtig vorausgesetzt, mussten Hektoen und Ruediger allerdings zu der Ansicht kommen, es besitzen die Opsonine „wie Toxine und Komplemente zwei Molekül-Gruppen, eine haptophore, womit sie sich an die Rezeptoren der Bakterien heften, und eine andere, die die opsonifere heissen mag, vermittelst deren sie in den Bakterien eine gewisse Veränderung physikalischer oder chemischer Art hervorrufen, die die Vorbedingung der Phagozytose ist“ (S. 134). Die opsonifere wird durch die Hitze zerstört und lässt ein „Opsonoïd“ übrig, das nur noch die Fähigkeit hat, die Bakterienrezeptoren abzusättigen, zu „verstopfen“.

Eine Entscheidung dieses Streites ist erst auf Grund weiterer Untersuchungen von Löhlein und Wright selbst möglich geworden.

Löhlein (38) hat sich ebenfalls mit der Struktur des Opsonins befasst, wie die genannten Autoren, vor allem, um die Identität mit bekannten Antikörpern sicher ausschliessen zu können, und zwar durch

das Experiment; auch ihm schienen die Schlüsse, die Wright aus dem Verhalten von bakteriologischer und opsonischer Wirkung in ein und demselben Serum gezogen hatte, nicht zu genügen.

Löhlein hat dabei zu der Differenz zwischen Hektoen-Ruediger und Bulloch-Atkin Stellung genommen; er konnte zwar Hektoen-Ruediger insofern bestätigen, als auch er herabgesetzte Phagozytose erhielt, wenn er opsonifizierte Bakterien erhitzte; er glaubt aber, es könnte das Ergebnis auf einer Täuschung beruhen, indem er fand, dass Bakterien durch die genannte Behandlung ausserordentlich schlecht färbbar werden und so, besonders in den Zellen, sich dem Nachweis entziehen. Dies braucht nicht immer zu gelten; so könnten sich die entgegengesetzten Befunde von Bulloch-Atkin erklären (wir fügen bei: auch die grundlegenden Versuche von Wright, bei dem ja die Phagozytierbarkeit opsonifizierter und nachträglich erhitzter Bakterien einen der wesentlichsten Bausteine für die neue Lehre abgab).

Abgesehen von dieser besonderen Frage kommt Löhlein zu dem Schluss, der den eben genannten Autoren gemeinsam ist, dass nämlich die Opsonine von den lytischen Antikörpern verschieden sind. Dass nicht Opsonin und komplettes Bakteriolysin identisch sind, geht daraus hervor, dass unerhitztes Serum, das Komplement im Überschuss enthält, durch Zusatz von erhitztem Serum, das lytische Ambozeptoren enthält, die durch den Komplementüberschuss ergänzt werden müssen, nicht stärker opsonisch wird (S. 952 ff.). Dass aber das Komplement überhaupt ohne Einfluss auf den opsonischen Effekt ist, auch ohne verstärkenden, wie ihn Dean annahm, beweist die maximale Phagozytierbarkeit von Bakterien, die bei 0° dem Serum ausgesetzt, dann aber gewaschen worden waren, also, nach bekannten Erfahrungen, von den lytischen Antikörpern nur den Ambozeptor absorbiert haben konnten (S. 954 ff.). Dass endlich auch der Ambozeptor allein für die opsonische Wirkung nicht verantwortlich zu machen ist, sollte durch folgenden Versuch bewiesen werden (S. 957 ff.). Gleiche Suspensionen eines Bakteriums, das der lytischen sowohl, wie der opsonischen Wirkung des Serums zugänglich ist (Bact. coli bei Verwendung von Meerschweinchenserum), werden einerseits mit normalem, andererseits mit erhitztem Serum bei 0° vorbehandelt, dann vom Serum durch Zentrifugieren und zwei oder dreimaliges Waschen getrennt; die Bakterien beider Proben müssen vom Ambozeptor besetzt sein, wenn es sich nicht etwa ausnahmsweise um einen thermolabilen Ambozeptor handelt; ist letzteres der Fall, so muss die Zugabe von Komplement in Form einer geringen, an sich wegen Ambozeptorenarmut wenig wirksamen Menge Normalserums (ca. 10% des ursprünglichen Serumvolumens), ohne Wirkung bleiben; ist der Ambozeptor aber, wie meist, thermo-

stabil, so muss er aus dem inaktivierten Serum so gut wie aus dem aktiven entnommen werden können, es muss also die zweite Probe sich wie die erste verhalten, was die Bakteriolyse betrifft, während bezüglich der Opsoninwirkung die beiden Proben ein entgegengesetztes Verhalten zeigen müssen, die erste positiven, die letztere negativen Befund.

Leider zeigte das Experiment weder die eine noch die andere Möglichkeit unzweideutig verwirklicht; wohl ergab die zweite Probe, die mit inaktivem Serum vorbehandelt, eine stärkere Bakteriolyse, als die behufs Komplementzufuhr hinzugefügte kleine Menge aktiven Serums für sich allein ergab; aber es bestand doch auch gegenüber der ersten Probe, die mit aktivem Serum vorbehandelt war, ein erheblicher Unterschied. Der opsonische Effekt dagegen fehlte in der zweiten Probe ganz.

Man kann mit Löhlein somit die Verschiedenheit von Opsonin und lytischem Ambozeptor für wahrscheinlich halten; bewiesen ist diese Verschiedenheit auch durch die schöne Versuchsanordnung Löhleins nicht. Immerhin ist die Wahrscheinlichkeit eine sehr grosse; denn für die grosse Mehrzahl der Bakterien, für die das Opsonin zweifellos thermolabil ist, ist die thermostabile Natur der Ambozeptoren durch zahllose Versuche nachgewiesen.

Dieser Versuch stellt sich mit Recht auf den Standpunkt, dass die niedere Inaktivierungstemperatur des Opsonins allein nicht genügt die Identität des Opsonins mit einem lytischen Ambozeptor auszuschliessen, da wir wissen, dass man auch, wennschon nur sehr selten, thermolabile Ambozeptoren trifft, wie man andererseits thermostabilen Komplementen begegnen kann.

Man wird aber Löhlein unbedingt zustimmen, wenn er behauptet, dass nach der vielfach studierten Inaktivierungs- (auch Absorptions-) Temperatur, wie auch nach der „Opsonoidbildung" Hektoen und Ruedigers, wenn auch kaum mehr an lytische Ambozeptoren, so doch an Agglutinin gedacht werden kann.

Wir wissen, dass Antikörper vom Bau der Lysine in einem Serum vorhanden sein können, die mit einer bestimmten Bakterienart dieselben Bindungen eingehen, die bei manchen Bakterien zur Lyse führt; und es tritt doch keine Veränderung der Bakterien ein (das Vorhandensein kann nur durch den sog. Bordet-Gengouschen Absorptionsversuch indirekt erwiesen werden [s. S. 757]). Nun ist es aber auch durchaus denkbar, dass ein Serum Stoffe enthält, die ihrem Bau nach nicht lytische Ambozeptoren, sondern Agglutinine sind, aber die zugehörige Bakterienart infolge bestimmter Besonderheiten nicht agglutinieren, wohl aber opsonisieren, oder dass sie sie erst bei hoher Konzentration agglutinieren, während der opsonische Effekt schon in starker Verdünnung sich zeigt.

Es mag hier die Bemerkung am Platze sein, dass nach kurzem Aufenthalt im Tierkörper Agglutinationsfähigkeit (Bail, Arch. f. Hygiene. Bd. XLII, S. 307—404) wie Opsonsierbarkeit der Bakterien verloren geht; Löhlein hat als vermutlichen Grund für den Widerstand gegenüben den Opsoninen eine Kapselbildung (bei Milzbrand und Pest) namhaft gemacht; kapseltragende Bakterien agglutinieren nun auch bekanntlich nicht.

Wir wollen durchaus nicht der Identifizierung von Agglutininen und Opsoninen das Wort reden; wir schenken den Angaben, die gegen diese Identifizierung sprechen, sogar einstweilen mehr Vertrauen, als anderen; wir werden auch im zweitnächsten Abschnitt Zusammenhänge kennen lernen, die für die Besonderheit der Opsonine sprechen; der Beweis für oder wider die Identität dürfte aber noch zu erbringen sein: vor allem durch genauere Vergleichung der Inaktivierungstemperaturen, dann aber auch durch Nachweis eines durchgehenden Parallelisums für, durch die Auffindung agglutinierender Sera ohne Opsoninwirkung gegen sie. Immerhin ist hinsichtlich dieses Parallelismus zu bedenken, dass die Möglichkeit von Partialagglutininen mit verschiedener opsonischer Nebenwirkung, ferner auch der Umstand in Betracht kommt, dass für die agglutinative Wirkung nur Agglutinin und Bakterium, für die opsonische ausserdem noch lebende Zellen mit möglicherweise ganz anderem Verlauf der Empfindlichkeitskurve in Betracht kommen, als sie die Bakterien zeigen, so dass der Nachweis des Parallelisums ausserordentlich erschwert werden kann. Man wird gut tun, erst einfachere Wege zu suchen.

Vielleicht ist aus der Resistenz gegen äussere Einflüsse einmal ein brauchbarer Schluss zu ziehen. Wir notieren deshalb hier, dass Opsonine noch in einem vier Jahre alten Pferdeserum sich gefunden haben sollen (Dean, 23, S. 512). Dass aber der Hauptteil der opsonischen Kraft in wenigen Tagen verschwindet, hatte schon Wright bewiesen. —

Was die Erzeugung der Opsonine beim Immunisierungsprozess betrifft, so scheinen allgemein Ehrlichs Vorstellungen den Autoren zu genügen. Besondere Untersuchungen oder Erörterungen liegen nicht vor. Nach Hektoen (30, S. 10) müsste man mit der Möglichkeit rechnen, dass bei Infektionen Opsonine auch gegen die eigenen Zellen des Körpers gebildet werden (ob dies direkt durch die Bakterien oder auf einen Reiz der Bakterien hin durch Körperzellen geschehen soll, wird nicht gesagt); solche Opsonine sollen insbesondere die Anämie erklären, die bei manchen Infektionskrankheiten auftritt, und die nach Mallory (Journ. of exp. med., Bd. III, S. 611, 1898 und Bd. V, S. 1, 1900) auf

gesteigerter Phagozytose beruht. — Dass Löhlein die Opsoninbildung in die Leukozyten verlegt, wurde schon erwähnt. —

Sehr überraschend ist das Ergebnis einer Prüfung käuflichen „Antistreptokokkenserums“ auf Opsonine, wie sie Hektoen vorgenommen hat (30, Sonderdruck, S. 25); sie fiel vollständig negativ aus; dies würde, die Richtigkeit der Opsonintheorie vorausgesetzt, das scharfe Misstrauen rechtfertigen, das Wright allen diesen Sera gegenüber hegt (s. Nr. 69).

Doch, noch steht die Beantwortung der Fragen aus, die uns erst darüber Aufschluss geben soll, ob die Opsonine auch wirklich Schutzwirkung für den Körper haben. Hiervon kann nur dann die Rede sein, wenn sich zunächst folgende Frage bejahen lässt.

6. Frage: Lässt sich nachweisen, dass avirulente Bakterien der opsonischen Serum- bezw. Blutwirkung stark, virulente dagegen schwach oder gar nicht unterworfen sind?

Aus Wrights Untersuchungen ist für unsern Zweck, wie schon ausgeführt, nichts zu entnehmen. Von den übrigen kommen nur diejenigen von Dean, Hektoen und Ruediger in Betracht. Auch hier sind die Schlüsse einander vollkommen entgegengesetzt. **Dean** stützt sich allerdings nur auf eine einzige Beobachtung an zwei Staphylokokkenstämmen, von denen der eine kurz vor dem Versuch aus dem Menschen isoliert war, der andere seit langem im Laboratorium fortgezüchtet war; bei beiden Stämmen war der opsonische Effekt der gleiche (23, S. 511).

Ausgiebiger ist das Beweismaterial von **Hektoen** und **Ruediger** Wir entnehmen zunächst der gemeinsamen Arbeit der beiden Autoren (25) einige Zahlen, aus denen die Autoren selbst damals keine Schlüsse gezogen haben, die aber wohl Hektoen bei der späteren Formulierung seiner Ansichten, wie sie in der Arbeit Nr. 30 zum Ausdruck kommt, beeinflusst haben. Sie sind Tabelle I auf Seite 131 entnommen:

Bakterienstamm		Menschenblut	Kaninchenblut	Meerschweinchenblut
Streptococcus	300	24	20	50
„	381 P	23	0,5	0
„	104	20	0	2
Micrococcus	X	1,5	3	4

Über die verwendeten Stämme ist zu bemerken: Streptococcus 300 war nach dem Tode aus dem Herzblut eines Scharlachkranken gezüchtet; er war nicht virulent für Kaninchen und Meerschweinchen.

Streptococcus 381 P ebenfalls aus dem Herzblut eines an Scharlach Gestorbenen; tötete Kaninchen und Meerschweinchen in einer Dose (Aszitesbouillon) von 0,5 % des Körpergewichts.

Streptococcus 104 aus dem Abszess eines Meerschweinchens isoliert; tötete Kaninchen und Meerschweinchen zu 1 ccm und weniger derselben Kultur.

Für diese drei Stämme kann aus dem Grad der Phagozytose in der Tat die Virulenz annähernd abgelesen werden. Das Gesetz wird aber vollständig durchbrochen vom vierten Stamm: dieser war für Kaninchen avirulent und ergab trotzdem mit Kaninchenblut einen Index von nur 3.

Eine grössere Beobachtungsreihe mit durchgehender Übereinstimmung bringt Hektoen später (30, Sonderdruck, S. 22).

Es wurden mehrere Bakterienstämme in virulentem und abgeschwächtem Zustand untersucht (leider erfahren wir nichts über die Art, den Grad, die Bestimmung der Abschwächung; für den Menschen kann sie ja überhaupt kaum bestimmt sein).

Bakterienstamm	Leukozyten von	Serum von	Grad der Phagozytose für abgeschwächten Stamm	Grad der Phagozytose für virulenten Stamm
Streptococcus B 104	Menschen	Menschen	40	10,5
„	Kaninchen	Kaninchen	10	0
„	Meerschw.	Meerschw.	16	4
Pneumococcus	Menschen	Menschen	33	0
„	„	„	33	3,1
Staphylococcus	Kaninchen	Kaninchen	36	0
Milzbrandbacillus	Meerschw.	Meerschw.	13	0

Hektoen gibt allerdings zu, dass er für einwandsfreie Vergleichbarkeit der Zahlen nicht garantieren könne, indem ein „beträchtlicher“ Unterschied im Bakteriengehalt der verschiedenen Suspension möglich gewesen sei; glaubt aber doch, dass der Parallelismus zwischen Virulenz und Widerstandskraft gegenüber der Opsoninwirkung, aus diesen Zahlen mit Sicherheit erschlossen werden kann.

Wir erinnern nur noch kurz daran, dass **Löhlein**, wie früher schon Marchand (vom Institut Pasteur), auch einen Parallelismus zwischen Virulenz und Widerstand gegen die Aufnahme seitens gewaschener Leukozyten in gewissen Fällen, jedoch durchaus nicht regelmässig, gefunden hat; dass aber nach der neuesten Publikation Löhleins virulente Stämme von Bakterien, die in den früheren Beobachtungen eine Ausnahme gemacht hatten (Milzbrand; neu kam Pest dazu!) die Unzugänglichkeit gegen Phagozytose in vivo wie in vitro erst nach mehrstündigem Aufenthalt imTierkörper zu erwerben vermögen (46 b). Wir kommen hierauf zurück (S. 770 f.). Auch hier können nur sehr ausgedehnte Untersuchungen ein verlässliches Ergebnis haben.

Von grösster Wichtigkeit ist endlich die

7. Frage; Führt denn die Phagozytose, das Ergebnis der Opsoninwirkung, auch zur Zerstörung der Bakterien?

Diese Frage geht ja natürlich nicht nur die Opsonintheorie an, sondern auch jede andere Theorie, die mit der Phagozytose rechnet; ihre Inangriffnahme liegt auch schon Jahre zurück. Wir werden im letzten Kapitel eine Reihe von Arbeiten kennen lernen, die sie ohne Rücksicht auf die Frage der Opsonine neuerdings wieder aufgeworfen haben. Hier soll nur die Opsoninliteratur berücksichtigt werden.

Diese hat sich mit der in Rede stehenden Frage nur wenig beschäftigt. Einzig **Hektoen** und **Ruediger** haben hier Beiträge geliefert. Rüdiger (40 ff.) hat für die Menschen nachgewiesen, dass im Serum von normalen wie streptokokkenkranken Menschen die Streptokokken gut gedeihen, im defibrinierten Blut, d. h. im Serum, das Leukozyten enthält, „bis zu einem gewissen Grade" abgetötet werden, desto mehr, je reicher das Blut an Leukozyten ist. Leukozyten allein sind unwirksam. Die Zählung der Keime in den verschiedenen Medien mittelst des Plattenverfahrens lieferte folgende Zahlen (entnommen Nr. 30):

Medium	Kolonien		
	sofort	nach 2 Std.	nach 4 Std.
Gewaschene Leukozyten + normales Serum	1500	7	21
„ „ + erhitztes Serum	1400	5000	—
„ „ + physiol. Lösung	1700	3500	—
Normales Serum allein	1200	1400	—

Rosenow hat nach Hektoen (die Originalarbeit ist noch nicht erschienen!) für den Pneumococcus folgende Angaben gemacht:

Medium	Zahl der Leukozyten pro ccm	Grad der Phagozytose	Zahl der Kolonien			
			sofort	nach 1½ Std.	nach 10 Std.	nach 24 Std.
Gewaschene Leukozyten + normales Serum	31 000	10	1 050	25	4	0
„ „ + „ „	11 000	30	1 350	1 000	18	200
„ „ + „ „	50	?	1 000	1 450	—	—
„ „ + physiol. Lösung	5 500	0	1 450	1 500	—	—
„ „ + erhitztes Serum	5 500	8	1 450	1 200	1 850	1 600
Erhitzte Leukozyten + normales Serum	11 100	0	1 250	1 300	—	—
Normales Serum allein	—	—	480	800	1 400	4 500

Dieser Versuch ist besonders wertvoll durch Berücksichtigung der Leukozytenmenge und des Grades der Phagozytose.

Hektoen gibt für Milzbrand nachstehende Tabelle[1]):

Medium	Zahl der Kolonien		
	sofort	nach 2 Std.	nach 5 Std.
Defibriniertes Blut + physiol. Lösung + Bakterien	3 000	280	20
Gewaschene Leukozyten + „ „ + „	3 000	2 750	—
„ „ + normales Serum + „	3 000	181	114
„ „ + Bakterien, vorbehandelt mit normalem Serum	3 120	628	105
„ „ + Bakterien, vorbehandelt mit erhitztem Serum	980	1 962	—
Erhitzte Leukozyten + normales Serum + Bakterien	3 500	6 475	—
Normales Serum allein (+ physiol. Lösung) + Bakterien	3 692	6 590	—

Nach Hektoen hat Davis die intrazelluläre Zerstörung der Meningokokken auch mikroskopisch, am Schwinden der Färbbarkeit, erkennen können.

Hektoen gibt zu, dass das Ergebnis der Phagozytose auch der Untergang des Phagozyten sein kann, wenn die Aufnahme zu weit geht oder die Bakterien während des Aufenthalts in der Zelle an Virulenz gewonnen haben. Er zweifelt auch nicht daran, dass die Zerstörungsenergie ebenso wie die Aufnahmefähigkeit je nach dem Bakterium verschieden ist (30, S. 21). Hektoen ist es übrigens gelungen, aus gewaschenen Leukozyten (des Aleuronatexsudates vom Hund) durch Behandlung mit destilliertem Wasser und nachfolgender Autolyse unter Toluol einen Extrakt zu gewinnen, der Milzbrandbazillen tötete; nähere Angaben über seine Eigenschaften stehen aus (26, S. 108; 29, Sonderdruck, S. 20). Auch von dieser Frage wird in den letzten Kapiteln nochmals die Rede sein.

Wir erwähnen noch, dass die Bildung einer bakterienzerstörenden Substanz in den Leukozyten neuerdings auch von anderer Seite, unabhängig von der Frage des Opsonins, behauptet worden ist, von Petterson (s. Schlusskapitel, letzten Teil).

[1]) Hier nur ein Teil der Originaltabelle wiedergegeben. In diesem Versuch statt „gewaschener Leukozyten“ „gewaschenes Blut“, d. h. weisse und rote Blutkörperchen verwendet!

Nachtrag I. Konstruktive Vollendung der Opsonintheorie (Hektoen).

Anhangsweise sei zunächst noch einiger theoretischer Ausführungen gedacht, die bestrebt sind, die Opsonintheorie zu einer umfassenden Immunitätslehre auszubauen. Wir haben in der Einleitung gesagt, dass dieses Bestreben in der Opsoninliteratur noch nicht zu Worte gekommen ist, dass dagegen in den Arbeiten von Neufeld und Rimpau, die zwar nach ihrer Geschichte nicht zur Opsoninliteratur gerechnet werden können, deren Tatsachen aber die Zugehörigkeit zu dieser mindestens sehr wahrscheinlich machen, das Bedürfnis, die neuen Probleme zu Ende zu denken, glücklich zum Ausdruck kommt. Hauptsächlich deshalb haben wir der Besprechung der Neufeld-Rimpauschen Studien ein besonderes Kapitel gewidmet und sie nicht dem Kapitel über die Opsonine einverleibt.

Nach Niederschrift des Manuskripts ist uns nun eine Arbeit aus dem Kreise der Wrightschen Schule (im weiteren Sinne) zugegangen, die in derselben Richtung vorzudringen sucht, eine Arbeit des wiederholt zitierten **Hektoen** (30). Eine kurze Wiedergabe ihres Gedankenganges mag hier ihre Stelle finden.

Durch Wright und seine Nachfolger ist nachgewiesen, dass das Serum auf die Bakterien so einwirkt, dass sie der Phagozytose und damit der Vernichtung unterliegen. Nach Angaben, die freilich noch der Bestätigung bedürfen, fehlt diese Serumwirkung gegenüber den virulenten Bakterien. Wenn in der Wirkung von Opsoninen wirklich die massgebende Schutzvorrichtung des Körpers gegeben sein soll, so müssen die virulenten Bakterien allerdings eine solche Sonderstellung haben oder sie müssten zwar aufgenommen werden können, aber dann die Leukozyten durch Vergiftung oder sonstwie an der Vollendung des Zerstörungsprozesses hindern. Was ist nun tatsächlich der Fall? Fehlen gegenüber diesen Bakterien die Opsonine, oder verfügen die Bakterien über Antiopsonine; oder endlich: kommt diesen Bakterien Leukotoxinbildung zu? Die letztere Frage ist alt, zuerst von van de Velde („La Cellule", Bd. X) 1894 erörtert; wir werden ihr unten wieder begegnen; hier sei nur mitgeteilt, was Hektoen zu ihrer Lösung beigetragen hat.

Marchand[1]) hatte schon, wie erwähnt, die Resistenz virulenter Streptokokken gegenüber der Phagozytose, beobachtet und auf eine besondere vom Leben unabhängige Beschaffenheit des Kokkenleibes zurückgeführt; erstens widerstanden nämlich auch tote Kokken der Phagozytose und man konnte die Kokken von der umgebenden Flüssigkeit trennen, ohne sie phagozytabel zu machen; auch werden avirulente

[1]) Arch. de méd. expér. Bd. X. 1898. pag. 253.

Kokken durch die Flüssigkeit, in der sich virulente aufgehalten hatten, nicht vor der Phagozytose geschützt[1]).

Hektoen findet zunächst, dass für virulente, nicht phagozytable und avirulente, phagozytable Bakterien durch vollständige Entfernung der umgebenden Flüssigkeit und Tötung durch Erhitzung (!) während 30 Minuten auf 65° keine Änderung im Verhalten gegenüber den Phagozyten zu erreichen ist; er stimmt also soweit mit Marchand überein. Nach seiner Meinung darf man aber aus den genannten Tatsachen nicht etwa auf das Fehlen geeigneter Rezeptoren für die Opsonine schliessen; die Möglichkeit, durch Impfung Opsonine gegen virulente Stämme zu erhalten, spricht vielmehr nach Hektoen für das Vorhandensein solcher Rezeptoren (unter Voraussetzung der Ehrlichschen Seitenkettentheorie). Hektoen meint, dass die Opsonine von virulenten Bakterien auch im normalen Serum gebunden werden, aber nicht genügend wirken (den Beweis durch Absorptionsversuche hat er nicht erbracht). Dies scheint ihm auch daraus hervorzugehen, dass verschiedene Kombinationen von Serum und Leukozyten beim selben Bakterium teils zur Phagozytose führen, teils nicht; dabei kann auch (was eigentlich zur allgemeinen Ansicht der Opsoninforscher im Widerspruch steht) der Leukozyt von entscheidender Bedeutung sein; so hatte z. B. Kombination von Kaninchen- und Meerschweinchenleukozyten mit Kaninchen-, Meerschweinchen- und Menschenserum keinen Erfolg, während Menschenserum mit Menschenleukozyten „bis zu einem gewissen Grade" wirksam war.

In einem Punkt befindet sich Hektoen mit Marchand im Widerspruch. Er will nämlich mit der Flüssigkeit, in der virulente Strepto-Staphylokokken und Milzbrandbazillen gewachsen sind, eine Herabsetzung der Phagozytose avirulenter gleichartiger Stämme erreicht haben; die Ursache dieser Erscheinung sieht er jedoch, mindestens vorwiegend, nicht in Antiopsoninen, sondern in einer direkten Schädigung der Phagozyten; Beweis: Leukozyten, die eine Stunde mit solchen Flüssigkeiten in Berührung waren, nehmen sensibilisierte Bakterien nur noch in sehr vermindertem Grade auf, während Mischung dieser Flüssigkeit mit Serum keinen starken Einfluss hat. Eine weitere Stütze für die Annahme einer direkten Schädigung der Leukozyten sieht der Autor in morphologischen Veränderungen degenerativer Art, die an den Zellen nach Einwirkung der genannten Flüssigkeiten sich geltend machen (Unbeweglichkeit und Schwellung nach 30–40 Minuten) (vergl. das Kapitel über die Aggressine, Abschnitt 2, unter Heubacillus).

Rüdiger hat speziell mit Bezug auf den Streptococcus festgestellt, dass die „leukozide" Wirkung in Bouillonkultur, auch in deren abzentri-

[1]) Dass zahlreiche neue Arbeiten mit diesen Angaben in Widerspruch stehen, zeigt der Abschnitt über die Aggressine.

fugiertem flüssigem Teil sehr ausgesprochen ist, viel weniger dagegen im Filtrat. Immerhin konnte er auch noch mit Filtrat virulenter Kulturen die Phagozytose avirulenter Stämme verringern.

Rosenow hat (nach Hektoen [30]) bei Pneumokokken ein „Leukotoxin" vergebens gesucht.

Voraussichtlich spezifische Antiopsonine, die von den Bakterien gebildet waren, sind also wenigstens wahrscheinlich gemacht. Dass es aber auch noch Antiopsonine anderer Herkunft gibt, oder — um den Ausdruck Antiopsonin für Substanzen zu reservieren, für die ein spezifisches chemisches Verhältnis zum Opsonin besteht — dass es Stoffe gibt die die Wirkung der Opsonine aufheben, darüber geben interessante Mitteilungen wiederum von Hektoen Aufschluss.

Er fand, dass ausser mehreren Salzen, die uns hier weniger interessieren, eine Reihe von Substanzen, diese Fähigkeit haben, die bei Infektionskrankheiten von Bedeutung sein können oder im Experiment verwendet werden, so Alkohol, Chloroform auf der einen, Milchsäure auf der anderen Seite. Dass Alkohol für Infektionen empfänglich machen kann, wird vielfach angenommen; vom Chloroform ähnliches zu erfahren, wäre selbstredend wichtig. Milchsäure wurde vielfach im Tierversuch zur Herabsetzung der Resistenz gebraucht, in der Meinung, die Leukozyten durch sie abzuhalten; nach Hektoen würde die Milchsäure nicht negativ-chemotaktisch, sondern antiopsonisch wirken (25, S. 135; 30, S. 13 f.). Hektoen warnt davor, Antiseptika oder Leukozytose erregende Substanzen, wie sie neuerdings zur Verhütung oder Bekämpfung von Infektionen eingeführt wurden, anzuwenden, ohne sie auf allfälligen antiopsonischen Effekt untersucht zu haben (Hektoen, 30, S. 13 und 26); denn Leukozytose allein ist machtlos. Es soll nun aber auch Stoffe geben, die auf nicht spezifische Weise den Opsoningehalt des Blutes steigern; nach Bulloch und Ledingham (nach 30) würden z. B. Hetol und Tallianin nur Leukozytose erzeugen, Hefenukleine dagegen Phagozytenzufluss und Vermehrung der Opsonine bedingen. Diese Angaben scheinen der Nachprüfung sehr bedürftig. Die Ausblicke sind aber sicherlich der Beachtung wert.

Wir werden im dritten Kapitel auf anderem Wege dazu kommen, uns mit dem einen Teil der eben erörterten Fragen nochmals eingehend zu beschäftigen; steht doch die Frage nach der Ursache der Phagozytose und ihres Ausbleibens im Brennpunkte des Streites über die Aggressine. Wir sind schon hier auf sie gestossen, weil, wie wir eingangs darlegten, die Opsonin- (gleich ihr auch die Bakteriotropin-) Theorie und die Aggressintheorie innerlich aufs innigste miteinander zusammenhängen, ja, die eine bei konsequenter Führung des Gedankenganges sich als notwendige Ergänzung der anderen herausstellt.

Nachtrag II. Elemente einer einschränkenden Kritik der Opsonintheorie.
(Löhlein und Gruber.)

Sehen wir auf der einen Seite, in den eben besprochenen Erörterungen Hektoens, den Versuch gemacht, die von Wright konzipierte Opsonintheorie theoretisch bis in die letzten Konsequenzen zu verfolgen und von ihrem Standpunkt aus die ganze Lehre von Infektion und Immunität umzugestalten, so fehlt es, wie wir schon angedeutet haben, auf der anderen Seite doch auch nicht an Ansätzen zu einer Gegenströmung, die die Geltung der neuen Auffassung zum mindesten als eine bedingte hinzustellen verspricht, in der sich also für die Opsonintheorie der Prozess ankündigt, dem bisher noch jede Theorie der Infektion und Immunität verfallen ist, und der von jeher manchem als erstes Anzeichen der gänzlichen Niederlage erschien. Wie wir oben betonten, kann allerdings von einer ablehnenden Kritik, wie sie die Aggressintheorie mehrfach erfahren hat, einstweilen nicht die Rede sein; es treten die Widersprüche vorerst nur als Einschränkungen auf; sie liessen sich daher auch zwanglos der Besprechung des theoretischen Ausbaues der Theorie einfügen. Aber gerade, weil nicht ausgeschlossen ist, dass scheinbar unbedeutende Anfänge zur Entfaltung einer intensiveren Skepsis sich auswachsen werden, sollen sie hier noch einmal hervorgehoben und der Beachtung der künftigen Forschung besonders empfohlen werden.

Wir erinnern zuerst an die Beobachtung Wrights, dass die Bakterien der Gruppe des Diphtherieerregers im erhitzten Serum ebensogut, wie im normalen von den Leukozyten aufgenommen werden; ob dies auf Spontanphagozytose bei Fehlen von Opsonin oder aber auf Vorhandensein eines thermostabilen Opsonins zurückzuführen ist, lässt sich vorläufig nicht sagen.

Dass es für gewisse Bakterien eine **Spontanphagozytose,** d. h. eine Phagozytose seitens gewaschener Leukozyten, ohne jede Mitwirkung von Serum gibt, hat Löhlein und, wie es scheint, auch das Hektoensche Laboratorium nachgewiesen.

Doch braucht man die Spontanphagozytose nicht unbedingt in Gegensatz zur Phagozytose unter Serummitwirkung zu bringen; man kann ja mit Löhlein annehmen, dass bei der Spontanphagozytose ein intrazelluläres Opsonin im Spiel ist.

Wichtiger ist eine weitere Feststellung Löhleins, sowie eine gleichlautende von Gruber und Futaki, die an dem entscheidenden Punkte einsetzen, bei der Frage nämlich nach dem **Verhältnis von Opsonierbarkeit und Virulenz** (vergl. über diesen Gegenstand S. 763 f.). Übereinstimmend, trotz gegenseitiger völliger Unabhängigkeit, finden diese Autoren, dass Virulenz und Phagozytierbarkeit in vitro — und

diese hat ja bei der Wrightschen Schule allein Berücksichtigung gefunden — sich durchaus nicht immer ausschliessen — auf beiden Seiten wurden Milzbrand-, bei Löhlein auch Pestbazillen untersucht —, vielmehr sehr virulente Bakterien in vitro reichlich aufgenommen werden können; auch in vivo ist in den ersten Stunden nach der Infektion die Phagozytose deutlich. Erst im Laufe der Infektion bilden sich Bakteriengenerationen, die der Phagozytose — in vivo wie in vitro — widerstehen. Dass hier etwas anderes, als eine gesteigerte Antiopsoninbildung im Spiel ist, zeigt das Vorhandensein einer Kapsel bei diesen „tierischen“ Bakterien.

Dass auch hier der scheinbar naheliegenden Erklärung sich bei eingehendem Studium unerwartete Schwierigkeiten in den Weg stellen, zeigen die Beobachtungen von Gruber und Futaki (46a), die wir im folgenden entsprechend der Bedeutung, die wir ihnen beimessen, ausführlich wiedergeben. Die Autoren berichten (S. 12 ff.):

„Auch die Milzbrandbazillen werden sofort aufs energischeste angefallen, wenn man sie mit den Leukozyten von Kaninchen, Meerschwein, Hund oder Huhn zusammenbringt. Trotzdem bildet die Phagozytose des Milzbrandbacillus eine wichtige Ausnahme. Sie erfolgt nämlich in fast gleicher Weise im, durch Erhitzen auf 65° C inaktivierten, oder mit Milzbrandbazillen aufs gründlichste vorbehandelten, wie im frischen aktiven Serum. Hier ist also weder ein thermolabiles noch ein thermostabiles Opsonin im Spiele. Wenigstens brauchen solche Stoffe nicht im flüssigen Medium gelöst zu präexistieren.

„Bei diesen Versuchen stellte sich aber weiter heraus, dass sich die Leukozyten der vier genannten Tierspezies dem virulenten Milzbrandbacillus gegenüber höchst verschieden verhalten. Die Leukozyten des Huhnes fressen auch vollvirulente Milzbrandbazillen in kürzester Zeit auf und sind imstande die gefressenen in kürzester Zeit zu verdauen. In gleicher Weise, wenn auch in vitro weniger energisch verläuft ihre Phagozytose durch die Hundeleukozyten. Bei den Leukozyten des Kaninchens und des Meerschweinchens dagegen kommt es in der Regel gar nicht zu einer völligen Einverleibung virulenter Milzbrandbazillen. Nur die Bazillen des Milzbrandbacillus werden ähnlich energisch phagozytiert, wie die vollvirulenten durch die Leukozyten des Huhnes. Die vollvirulenten Bazillen werden von den Leukozyten des Kaninchens und des Meerschweinchens nur umklammert. Und auch dieses Umklammern währt nur kurze Zeit: nach 2—3 Stunden werden die Bazillen von den Leukozyten wieder freigegeben. Dieses verschiedene Verhalten koinzidiert in auffallender Weise mit der verschiedenen Disposition der genannten Tierspezies gegenüber der Milzbrandinfektion. Indessen stellte es sich bald heraus, dass damit allein diese verschiedene Disposition

nicht erklärt werden kann. Denn die Leukozyten des Kaninchens und Meerschweinchens töten die von ihnen nur umklammerten Milzbrandfäden fast ebenso rasch wie die Hühnerleukozyten die von ihnen gefressenen. Es lässt sich nachweisen, dass die Tötung der umklammerten Milzbrandbazillen durch eine chemische Absonderung der Leukozyten erfolgt. Der Vorgang ist offenbar völlig analog der von Ruzička im Wiener Institute von Gruber entdeckten extrazellulären Verdauung von präparierten Erythrozyten durch anliegende Leukozyten. Gruber und Futaki schlagen vor ihn Kontakttötung zu nennen[1]).

„Diese Beobachtungen lenkten die Aufmerksamkeit der beiden Experimentatoren auf die rätselhafte Tatsache, dass das Kaninchen, das durch sowohl die bakterizide Kraft seines Blutes (Gruber und Fukati hatten Serum in Händen von dem 1 ccm 500000 Milzbrandfäden binnen einer Stunde tötete!) wie durch seine Phagozyten gegen die Milzbrandinfektion aufs beste geschützt zu sein scheint, der subkutanen Infektion, sozusagen, mit einem einzigen vollvirulenten Milzbrandstäbchen erliegt. Das Versagen der bakteriziden Kraft des Blutes wird bis zu einem gewissen Grade verständlich, wenn man bedenkt, dass zur Abtötung auf diesem Wege eine gewisse, gar nicht kurze Zeit gehört, während die ins Blut gelangten Milzbrandkeime nur durch Sekunden im Blute zirkulieren und in den Kapillaren stecken bleiben, wo sie gegen weitere Blutwirkung verhältnismässig gut geschützt sind. Buchner hat schon durch seinen bekannten Versuch mit dem Baumwollbäuschchen demonstriert, welchen Schutz den Milzbrandbazillen diese Fixierung zu gewähren vermag. Noch einfacher und eleganter lässt sich dies zeigen, indem man die Milzbrandbakterien im Serum aufschwemmt und einen Teil der Aufschwemmung über eine sterile Glasfläche fliessen lässt. In der zurückbleibenden dünnen Schicht bleiben zahlreiche Keime am Leben und wuchern, während alle Keime in der Flüssigkeit im Röhrchen in kürzester Zeit getötet werden. Indessen ist der Bruchteil der Überlebenden doch zu klein, als dass man sich durch diesen Befund völlig zufriedenstellen lassen konnte; ganz abgesehen von der Umklammerung durch die Leukozyten, welcher, wie der Versuch lehrt, die meisten der ins Blut gelangten normalen Kulturbazillen erliegen, während bei der Infektion des Tieres zwar das zirkulierende Blut bis fast unmittelbar vor dem Tode bazillenfrei bleibt, aber von der ersten Infektionsstelle aus bald die entferntesten Organe auf dem Blutwege infiziert werden und die Bazillen bald in allen Kapillargebieten aufs üppigste wuchern.

---

[1]) Ich darf vielleicht daran erinnern, dass ich diese Kontakttötung sehr schön bei der Trypanosomen-Infektion habe beobachten können (Sauerbeck, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. Bd. LII. S. 76 und Fig. 34 u. 35 auf Taf. II).

„Der Weg zur Erklärung dieses Widerspruches wurde durch die Beobachtung gefunden, dass bei solchen Reagenzglas-Versuchen, bei denen die Leukozyten oder das Serum nicht imstande gewesen waren, alle Bazillen zu töten, eine neue Generation auftrat, die sich von den Kulturbazillen durch den Besitz von enorm dicken Hüllen (Kapseln) unterschied. Alsbald konnte festgestellt werden, dass diese Kapselbazillen in hohem Masse widerstandsfähiger gegen das aktive Serum sind als die Kulturbazillen. Namentlich der „dünne Schichtversuch" ergibt hier höchst auffällige Unterschiede. Von entscheidender Bedeutung aber ist, dass diese Kapselbazillen von den Leukozyten völlig unbehelligt gelassen werden, wie bereits alte Beobachtungen am infizierten Tiere hatten erkennen lassen. Die Leukozyten werden von den gekapselten Bazillen nicht angelockt, obwohl sie offenbar durch Zerfallsprodukte der Bazillen erregt, wo es ihnen möglich ist, der Infektionsstelle, z. B. der Bauchhöhle, massenhaft zuzuwandern. Niemals findet man im Tiere einen Kapselbacillus phagozytiert oder umklammert, obwohl die Leukozyten vollkommen kräftig und fresslustig geblieben sind. Dass sich dies so verhält, kann man leicht konstatieren. Bringt man in vitro oder in vivo in die Kapselbazillen und Leukozyten nebeneinander beherbergende Flüssigkeit Kulturbazillen, so findet man sie in kürzester Zeit von den Leukozyten umklammert, ummantelt und getötet, während die Kapselbazillen zu gleicher Zeit ohne Schaden weiter wuchern. Man begreift daher vollkommen, wie die Kapselbazillen, wenn sie sich einmal gebildet haben, ungeschoren die Blutbahn passieren und erfolgreich die Kapillargebiete besiedeln können.

„Da Gruber und Futaki feststellen konnten, dass die Lymphe aus dem Unterhautzellgewebe des Kaninchens in vitro nur äusserst geringe keimfeindliche Kraft besitzt, wenn man bei ihrer Gewinnung nur Blutaustritt vermieden hat, dass sie dagegen die Milzbrandbazillen zu ausgiebiger Kapselbildung anregt; da sie weiter beobachteten, dass nach subkutaner Infektion an der Impfstelle binnen weniger Stunden eine üppige Kapselbazillenvegetation auftritt, dürfte die Empfänglichkeit des Kaninchens für Milzbrand völlig befriedigend erklärt sein. Wie beim Kaninchen, verhält es sich beim Meerschweine. Auch bei ihm kommt es an der Impfstelle zur Bildung von Kapselbazillen, die dann den Leukozyten vollkommen unzugänglich sind. Gegen die gelösten Stoffe des Meerschweinblutes braucht der Milzbrandbacillus von vornherein nicht viel Schutz, da das Meerschweinblutplasma sehr viel schwächer bakterizid wirkt als das Kaninchenblutplasma.

„Da sich die Kapselbildung als das Entscheidende für das Gelingen der Ansiedelung des Milzbrandbacillus im Unterhautzellgewebe des Kaninchens und Meerschweinchens herausgestellt hatte, lag es nahe, zu ver-

muten, dass die hohe Widerstandsfähigkeit des Huhnes und des Hundes auf der Verhinderung der Kapselbildung beruhen werde.

„Die Versuche in vitro brachten eine Enttäuschung, da sie ergaben, dass die Milzbrandbazillen auch im Hunde- und im Hühnerserum, die für sie fast unschädlich sind, rasch die dicksten Kapseln bilden und dass die mit Kapseln versehenen Bazillen nun auch von den Hunde- und Hühnerleukozyten nicht mehr aufgesucht und gefressen werden.

„Trotzdem war die Vermutung richtig, denn bei der Impfung ins Unterhautzellgewebe des Hundes und Huhnes kommt es unter den Bedingungen, die beim Kaninchen stets zur Wucherung gekapselter Bazillen führen, niemals dazu; die eingeführten Bazillen gehen früher zugrunde.

„Darüber, wie dieses Zugrundegehen der Bazillen erfolgt, will sich der Vortragende gegenwärtig noch nicht äussern, da die Untersuchung darüber noch nicht völlig abgeschlossen ist.“

Wir begnügen uns hier, wie die genannten Autoren in ihrer bisher gemachten Mitteilung, mit der Feststellung der Tatsache; im Schlusskapitel werden wir Ursache haben, uns ihrer nochmals zu erinnern. Sie zeigt, dass die Zweifel, die wir oben nicht ganz unterdrücken konnten, berechtigt sind, dass auch die Opsonintheorie, wie die älteren Theorien der Infektions- und Immunitätslehre, an gewissen Punkten wenigstens versagt, dass es auch Wright nicht gelungen ist, den Schlüssel zu allen Geheimnissen der Wechselwirkung zwischen den Bakterien und ihren Wirten zu finden.

Arbeiten über Immunisierung mit vorwiegend praktischem Ziel,

1. gegen Staphylokokkenkrankheiten,
2. gegen Tuberkulose,
3. gegen andere Infektionen,

führen ganz allgemein zum Ergebnis, dass bei Infizierten das opsonische Vermögen deutlich — mit Ausnahmen, von denen sofort die Rede sein wird — vermindert ist, jedoch durch Einimpfung abgetöteter Bakterien von der Art, wie sie dem Leiden des Patienten zugrunde liegt, gesteigert werden kann mit gleichzeitigem Heilerfolg. Die Staphylomykosen und die Fälle von Tuberkulose wurden zunächst so ausgewählt — Oberflächenaffektionen! —, dass eine genügende Verfolgung des Krankheitsprozesses möglich war; erst nachdem von solchen Fällen bestimmte Gesetze abstrahiert waren, wurden auch weniger leicht zu kontrollierende Krankheitsformen — Lungentuberkulose — in den Kreis der Betrachtung gezogen. Es dienten zum Studium ferner in der Hauptsache nur solche Fälle — für die Tuberkulose ist dies ja fast selbstverständlich —, wo spontane Heilungstendenz sicher fehlte, wo die Krankheit seit langem, oft viele Jahre, bestand

und — dies gilt vor allem für die Staphylokokken-, aber auch für einen Teil der Tuberkulosefälle — allen üblichen Behandlungsmethoden widerstanden hatte. Uns kommt es vor allem darauf an, die Tatsachen von allgemeiner Bedeutung auch aus diesen Arbeiten herauszulesen und zu kritisieren; doch soll auch das Detail soweit berücksichtigt werden, als es für Nachuntersucher beim praktischen Arbeiten von nöten ist.

1. Arbeiten über Staphylokokken-Immunität.

Hier ist vor allem die Arbeit von **Wright** zu nennen (12), deren schon gedacht wurde als derjenigen, an die der Ausbau der Opsonintheorie sich angeschlossen hat.

Sie ist, ganz abgesehen von ihrer Bedeutung als Ausgangspunkt der Wrightschen Theorie, wie der Autor selbst hervorhebt, als erster Versuch der Behandlung lokaler Krankheitsprozesse durch allgemeine aktive Immunisierung (hier mit abgetöteten Bakterien) bemerkenswert. Es wird über sechs Fälle von schwerer Staphylomykose berichtet, die mit Injektion sterilisierter Bakterienaufschwemmung behandelt wurden, unter mehr oder weniger eingehender Kontrolle der Phagozytose im Blut (hier Serum und Leukozyten noch nicht getrennt). Über einen Teil der Fälle wird sehr genau berichtet, unter Beigabe von Tabellen und Kurven (wir geben eine der letzteren in Kurve II wieder). Ein Auszug der Krankengeschichten sei hier eingefügt:

Fall I. Mann von 40 Jahren; kommt in Behandlung September 1900. Leidet seit 1893 an Furunkulose, Sykose und Ekzem des Gesichts, im Anschluss an eine Infektion des Fingers mit dem septischen Inhalt einer Trachealkanüle, die, trotz mehrfacher Inzisionen zu Achselbubo, hohem Fieber, Peritonitis geführt hatte. Seit Beginn der Krankheit nie länger als drei Monate gesund. Klimawechsel, innere und äussere Behandlung ohne Erfolg.

Aus einem oberflächlichen Bläschen Staphylococcus albus gezüchtet, aus einem tiefersitzenden Furunkel Staphylococcus aureus gezüchtet.

Es wird geimpft mit dreiwöchentlicher Bouillonkultur des eigenen Staph. aur., die durch Erwärmen während 20 Minuten auf 65° abgetötet und mit 0,5 Lysol versetzt.

Drei Injektionen mit 1, 1,5, 1,5 mit 7 bezw. 12 Tagen Intervall. Heilung: seit 12 Monaten kein Rückfall.

Es war der relative Index nach 1 Jahr für

	Eigenstamm	Staph. alb. v. F. III
2. Dezember 1901:	2,3	—
15. Dezember 1901:	1,45	1,07
23. Januar 1902:	—	1,07

Fall II. Älteres Fräulein; kommt in Behandlung 28. Sept. 1901. Hat vor nicht ganz 2 Jahren eine Operation durchgemacht; leidet seither an tiefen Furunkeln am Gesäss und eitrigem Ausfluss aus Nase und Ohr.

Züchtung scheint nicht vorgenommen.

Impfung mit Agarkultur (Menge, die auf einer Fläche von 0,75 cm² in 24 Stunden wächst) des Staph. aur. aus Fall I. Erst nach der dritten Injektion Erfolg, und zwar schon in 24 Stunden Besserung; seit 2 Monaten zum erstenmal Möglichkeit zu sitzen

Aufhören des Ausflusses aus Nase und Ohr. Volle Gesundheit seit 6 Monaten, ausgenommen ein kleines Rezidiv vor 2 Monaten.

Fall III. Arzt von 30 Jahren; kommt in Behandlung Dezember 1901. Leidet seit 12 Monaten an kleinen, aber schmerzhaften Furunkeln an Rücken und Nacken. Aus einem der Furunkeln Staph. alb. gezüchtet.

11. Nov.[1]): Impfung mit demselben Vaccin wie im vorigen Fall (1 cc Staph. aur. aus Fall I). Keine deutliche Besserung.

1. Dez.: Impfung mit der doppelten Dosis des eigenen Stammes.

Der Patient schon seit 3. Jan. 1902 ausser Beobachtung.

Fall IV. Studierender der Medizin von 21 Jahren; kommt in Behandlung am 20. Dezember 1901. Seit 2 Monaten Furunkeln an Nacken (hier mit sehr starker Infiltration), Schultern, Arm, im Gefolge einer Influenza.

Aus den Furunkeln Staph. aur. gezüchtet.

Injiziert Staph. alb. aus Fall III (= 0,6 cm^2), dann, nach 4 Tagen, Eigenstamm (= 0,5 cm^2). Heilung.

Noch nach $2^1/_2$ Monaten Wohlbefinden.

Fall V. Älterer Soldat der Kolonialarmee, wegen unheilbarer Sykosis aus dem Dienst entlassen; kommt in Behandlung am 24. Dezember 1901. Seit 1893 krank; nach dem ersten Anfall freilich mehrere Jahre (1893—1897) gesund; dann stetig zunehmende Verschlimmerung: 1899 3 Monate, 1900 7 Monate, 1901 6—7 Monate im Spital. Sehr schwere Veränderungen.

Aus den Pusteln gezüchtet Staph. aur.

Impfung mit Agarkultur (dem Belag von 0,5 cm^2 entsprechend) vom Staph. aur. aus Fall IV, 2 mal; dann Impfung mit Eigenstamm (= 2 cm^2).

Keine Heilung trotz 10 Injektionen (nach der Auffassung des Autors, weil schon die „Grenze der Reaktionsfähigkeit erreicht").

Fall VI. Mann von 40 Jahren; kommt in Behandlung 18. Februar 1902. Seit 14 Tagen Pusteln an Wangen, Nacken, Rücken („Acne varioliformis"). Aus den Pusteln gezüchtet Staph. aur.

Impfung von Staph. aur. von Fall I und Staph. alb. von Fall III.

Nach der zweiten Injektion noch starke negative Phase; trotzdem klinisch keine Verschlimmerung (nach des Autors Meinung, weil die Bakterien schon infolge der ersten Injektion zerstört worden sind).

Aus diesen Krankengeschichten glaubt Wright die oben erwähnten allgemeinen Regeln über den Parallelismus von Phagozytose-Intensität und Krankheitsverlauf ableiten zu können. Wir müssen gestehen, dass nach unserer Meinung der Parallelismus nicht so zwingend aus den Tatsachen gefolgert werden kann, wie es von seiten Wrights geschieht (vergl. auch Kurve II).

So zum Beispiel zeigen opsonische Serumwirkung und klinisches Bild beim dritten Patienten folgenden Gang:

Datum:	9. XI.	10.	11.	14.	15.	16.	17.	18.
Rel. ops. Index:	0,39	0,92	0,3	0,6	1,35	1,95	1,25	1,45
	(vor Impfung)		(negative Phase)					
Klin. Befund:	Alte Pusteln.							

[1] Die Daten widersprechen sich im Original (auch an weiteren Stellen).

Datum:	20.	21.	22.	23.	25.	26.	27.	30.
Rel. ops. Index:	0,88	0,85	1,35	0,9	0,52	1,6	1,0	1,0
Klin. Bef.:	Frische Pusteln.							

Datum:	1. XII.	2.	3.	4.	6.	8.	9.	15.
Rel. ops. Index:	0,97	0,75	0,66	0,47	1,1	1,0	1,15	1,05
Klin. Bef.:	(2. Inj.), frische Pusteln.				Frische Pusteln.			

Datum:	18.	27.	3. I.
Rel. ops. Index:	1,1	—	1,2
Klin. Bef.:	Frische Pusteln.		Dauernde Heilung.

Ganz ähnlich wie hier verhält es sich in einem zweiten ausführlich untersuchten Fall. Auch ist der Effekt der Impfung ein sehr ungleichmässiger, soweit er in Steigerung des opsonischen Index zum Ausdruck kommt.

Besonders auf eines muss mit Nachdruck hingewiesen werden, dass nämlich die opsonische Kraft nach der Injektion sich nur kurze Zeit auf der Höhe hält, sehr bald wieder stark absinkt, oft so stark, dass ein Unterschied gegenüber dem Anfangswert kaum mehr besteht (man vergleiche die Kurven in Arbeit 12, 15, 46). Dies geht aus den Arbeiten von Wright wie aus der von Weinstein hervor (vergl. auch in letzterer die Kurven!). **Weinstein** (47), der zwar in Anlehnung an Wright, aber von diesem unabhängig seine Beobachtungen machte, hatte nachstehendes Ergebnis.

Geimpft wurden 11 Fälle von chronischer Akne und Furunkulose, die zumeist mit den gewöhnlichen Mitteln seit langem vergeblich behandelt worden waren.

Es ergaben bei Befolgung der Wrightschen Angaben

in Fall 1:	10 Injektionen in der Zeit vom 2. IV. — 6. VI.	
	eine Zunahme des opson. Index von	0,45—1,5
„ „ 2:	10 Injektionen in der Zeit vom 3. III. — 6. VI.	
	eine Zunahme des opson. Index von	0,92—1,8
„ „ 3:	9 Injektionen in der Zeit vom 26. III. — 23. V.	
	eine Zunahme des opson. Index von	0,86—2,1
„ „ 4:	11 Injektionen in der Zeit vom 24. III. — 30. V.	
	eine Zunahme des opson. Index von	0,86—1,4
„ „ 5:	5 Injektionen in der Zeit vom 30. V. — 2. VII.	
	eine Zunahme des opson. Index von	0,82—1,6
„ „ 6:	5 Injektionen in der Zeit vom 6. V. — 6. VI.	
	eine Zunahme des opson. Index von	0,7 —1,3
„ „ 7:	7 Injektionen in der Zeit vom 30. III. — 30. V.	
	eine Zunahme des opson. Index von	0,6 —1,5

in Fall 8: 7 Injektionen in der Zeit vom 10. IV. — 23. V.
eine Zunahme des opson. Index von . . . . 0,62—1,5
„ „ 9: 10 Injektionen in der Zeit vom 26. III. — 8. VI.
eine Zunahme des opson. Index von . . . . 0,88—1,6
„ „ 10: 4 Injektionen in der Zeit vom 5. V. — 30. V.
eine Zunahme des opson. Index von . . . . 0,6 —1,4
„ „ 11: 4 Injektionen in der Zeit vom 17. V. — 14. VI.
eine Zunahme des opson. Index von . . . . 0,7 —1,2.

Mit der Zunahme des opsonischen Index ging die klinische Besserung parallel. Die Zunahme war eine ungleichmässige; die Kurven sind unregelmässig zackig; ihr Höhepunkt liegt durchaus nicht immer am Ende; so ist z. B. in einem Fall allmähliches Steigen zu bemerken, in einem anderen Fall lange Senkung in der zweiten Hälfte der Behandlungszeit; meist verläuft die Kurve in allmählich sich überhöhenden Zacken. —

Es dürfte nötig sein, die Untersuchungen weiter auszudehnen, um festzustellen, ob die künstliche Immunität andauernd erhöhten Index zeigt, oder ob nicht vielmehr, wie es in manchen Fällen für Agglutinine und Lysine zutraf, die Immunität die Blutveränderung überdauert, was neue Hypothesen, zum mindesten Hilfshypothesen verlangen würde. —

Die späteren Arbeiten über Staphylokokken-Immunität haben wesentlich Neues nicht gebracht. Das Ergebnis ist durchweg: gute Erfolge in verzweifelten Fällen, mit seltenen Ausnahmen, in denen es sich nach der Meinung der Autoren um angeborene Schwäche der Reaktionsfähigkeit oder um sekundäre Erschöpfung handelt. *In besonders hartnäckigen Fällen ist der Eigenstamm des Patienten zur Immunisierung zu benutzen.*

Eine interessante Untersuchungsreihe aus Arbeit Nr. 12, die dasselbe Serum längere Zeit gegen zwei verschiedene Staphylokokkenstämme prüft, kommt in Kurve II zum Ausdruck.

2. Tuberkulose-Immunität.

Die Spezialarbeiten über Tuberkulose-Immunität decken — teils in Bestätigung dessen, was über Tuberkulose schon oben mitgeteilt wurde — Verhältnisse auf, die denen bei der Staphylokokken-Immunität im ganzen entsprechen.

Die meisten der Tuberkulose-Arbeiten zeichnen sich durch ein ungewöhnlich grosses Material, besonders auch durch sehr ausgedehnte Kontrollen aus.

Bulloch (49) bestimmt den normalen Index, auf seinen eigenen als 1 bezogen, zu 0,95 (auf Grund von 66 Einzelbeobachtungen an 34 kräftigen Studenten und 32 gesunden Ammen); die äussersten Werte waren 1,2 (1 mal) und 0,8 (1 mal);

26 mal	war der Index	1,0
7 „	„ „ „	0,98
5 „	„ „ „	0,97
3 „	„ „ „	0,96
12 „	„ „ „	0,90
3 „	„ „ „	0,85.

Für Lupuskranke (oder doch Fälle von Hauttuberkulose) betrug bei einer Gesamtzahl von 150 der Durchschnitt 0,75, also 0,2 weniger als in der Norm; bei 75 % (genau 74) lag der Index unter dem unteren normalen Grenzwert von 0,8; Grenzwerte 1,4 und 0,2; im einzelnen war der

Index in 14 Fällen	=	9,3 %	1,1—1,4
„ „ 7 „	=	4,6 „	0,9—1,0
„ „ 18 „	=	12,0 „	0,8—0,9
„ „ 22 „	=	14,8 „	0,7—0,8
„ „ 33 „	=	22,0 „	0,6—0,7
„ „ 29 „	=	19,6 „	0,5—0,6
„ „ 21 „	=	14,0 „	0,4—0,5
„ „ 3 „	=	2,0 „	0,3—0,4
„ „ 3 „	=	2,0 „	0,2—0,3.

Ein Unterschied gegenüber den Verhältnissen bei der Staphylokokken-Infektion, der sich weiter bestätigt, tritt schon hier hervor; es kommen nämlich bei Tuberkulosekranken auch Indices vor, die über den höchsten Normalwerten liegen. Dies wird von den Autoren allgemein auf Autoinokulation zurückgeführt: vom Krankheitsherd aus dringen Bakterienprodukte in den Kreislauf und rufen Opsoninbildung hervor. Bei Hauttuberkulose ist diese Erscheinung wenig häufig und wenig ausgeprägt; gar nicht selten und oft sehr stark ist sie — dies sei aus späteren Arbeiten vorweg genommen — bei Lungentuberkulose, und zwar im akuten Stadium, wie man es nach der Theorie erwarten muss; geht der Prozess ins chronische Stadium über, werden die Herde, in denen die Bazillen sitzen, mehr und mehr abgekapselt, so hört die Resorption der Bakterienbestandteile auf und mit ihr fällt der Reiz für die Opsoninbildung fort.

Impfungen hat Bulloch keine vorgenommen. Dagegen will er eine bemerkenswerte Beobachtung über die Beziehung des Opsoningehaltes des Blutserums zu den therapeutischen Erfolgen nach der bisher üblichen Behandlung mit Finsenlicht und Röntgenbestrahlung gemacht haben. Nach seinen Angaben hätte die Bestrahlung nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn sie bei normalem oder abnorm hohem Stand der opsonischen Kraft einwirkt. Bisher war man zu einer befriedigenden Erklärung der genannten Heil-

verfahren nicht gekommen; nur soviel stand fest, dass keine oder doch keine ausschliessliche Wirkung direkt auf die Bazillen vorlag; denn, in toter Haut den Strahlen ausgesetzt, litten die Bazillen wenig; soviel war ferner wahrscheinlich, dass die Hyperämie hier im Spiele sei. Bulloch nimmt nun an, dass die Bestrahlung in der Tat durch Hyperämisierung wirke, aber auch durch diese nur indirekt, indem der vermehrte Blutzufluss auch vermehrte Opsonindurchspülung mit sich bringt. Einen wirksamen Grad erreicht diese Durchspülung aber nur, wenn das Opsonin im Blute wesentlich reichlicher vorhanden ist als im kranken Gewebe.

Urwick (66) hat zunächst (Dissertation) auch den Index für Gesunde bestimmt und, seinen eigenen als Einheit genommen, 1,006 als Durchschnitt von 20 Fällen bekommen, bei 1,2 als oberen, 0,8 als unteren Grenzwert. Er hat ferner festgestellt, dass der Index einer und derselben Person nur geringen Schwankungen von Tag zu Tag unterliegt.

Weiter hat er 54 Fälle von Tuberkulose untersucht, darunter 5 Fälle von Hauttuberkulose, 16 von „chirurgischer“ Tuberkulose und 33 von Tuberkulose der Lungen. Erstere Kategorie hatte einen niederen Index (0,75, 0,71, 0,70, 0,61), nur ein Fall einen stark erhöhten von 1,9, nachdem Autor infolge von X-Bestrahlung die Hyperämie und durch diese Resorption von Bakterienprodukten und Antikörperbildung bewirkte Von den chirurgischen Fällen (Lymphdrüsen-, Knochen-, Gelenk-, Urogenital-Tuberkulose) zeigten die akuten mit einer einzigen Ausnahme von 0,8 erhöhte Indices (1,2—1,5), die chronischen einen verminderten (0,8—0,4); wider Erwarten trifft der Autor bei Drüsentuberkulose niedere Indices trotz der voraussichtlich guten Resorbierbarkeit gerade bei dieser Lokalisation. Was die Lungentuberkulose betrifft, so ist 25 mal der Index erhöht, 7 mal unter der Norm; niederer Index kam, mit einer Ausnahme, nur bei infausten Fällen vor (in 4 Fällen ist in der Zeit zwischen Niederschrift und Druck der Arbeit der Tod erfolgt); in dem Ausnahmefall sucht Urwick, ohne jedoch in andern Fällen eine Stütze für seine Auffassung zu finden, die Erklärung in einer besonders schweren hereditären Belastung.

Die hohen Indices bei Patienten im akuten Stadium sucht der Autor in der oben erwähnten Weise auf Autoinokulation zurückzuführen; er gibt aber zu, dass ein genauer Vergleich der Schwankungen des Opsoningehaltes mit den übrigen Symptomen einstweilen vielfach Fragen offen lässt[1]). So war z. B. ein Parallelismus von opsonischem Index und

---

[1]) S. 175, 1. Spalte, oben:

„From the charts it is seen that the variations in the opsonic power of peaple suffering from tuberculosis do not follow a simple rule or admit of an easy explanation.

Körpertemperatur durchaus nicht nachzuweisen. Ja, er meint sogar schliesslich, dass bis jetzt die Bestimmung des opsonischen Index hauptsächlich dadurch von Bedeutung sei, dass sie die Indikation für die Impfung liefere, wennschon er nicht leugnet, dass man bei Anwendung kleiner Dosen in zehntägigem Intervall vielfach sehr wohl ohne Blutuntersuchung auskommt. Dass diese Verwendung für die Indikationsstellung mit den vorstehenden Angaben über die Launenhaftigkeit der Opsoninkurve in Widerspruch steht, scheint der Autor nicht zu fühlen.

Über die Impfung (mit Tuberkulin) bei Gesunden macht Urwick keine Angaben. Bei Kranken ist der Effekt sehr verschieden. Urwick hält zur Impfung vor allem chirurgische Fälle mit niederem Index für geeignet; ist schon ein hoher Index vorhanden, so treten sehr starke Schwankungen ein, die ebensogut zum Schlimmen wie zum Guten führen können. Auch diese Schwankungen blieben vielfach unerklärt.

Sehr eigentümlich mutet nach all den Bemühungen, die grosse Bedeutung des Opsonins nachzuweisen, der Schlusssatz an, wonach die Erhöhung des opsonischen Index „vielleicht“ wie die frische Luft durch Besserung des Allgemeinbefindens wirke, d. h. doch, wider alles Erwarten, nichtspezifisch![1]).

Lawson und **Stewart** (55, 56) finden zunächst bei Gesunden einen Index, an ihrem eigenen gemessen, von 0,9—1,2 in weitgehender Übereinstimmung mit den schon besprochenen Autoren. Bei Kranken mit Lungentuberkulose erweist sich der Index erhöht, wo der Verlauf akut, erniedrigt dagegen, wo der Verlauf subakut oder chronisch ist. Impfung (mit Tuberkulin) hat bei Gesunden sofortiges Steigen, bei Kranken zunächst vorübergehendes Sinken des Index zur Folge. Auch Lawson und Stewart stellen fest, dass zwischen Temperatur und Opsoningehalt des Blutes ein Zusammenhang nicht zu existieren scheint.

Aus der Diskussion zum Vortrag von Lawson und Stewart sei hervorgehoben die Bemerkung von Bruce, nach der die Tuberkulinimpfung wohl bei Hautlymphdrüsen und Knochentuberkulose (Myelitis), nicht aber bei Lungentuberkulose erfolgreich war, und die von Biottie,

---

The explanation which I have attempted to give of some of the charts is imperfect, but the factors which produce these variations appear to complicated that it is almost impossible for me to arrive at more definite conclusions.“ Und etwas weiter unten:

„With regard to the main variations I have not attempted to found any elaborate theory on thom, seeing that with and present knowledge observations on the opsonic power are mainly of use as guides of the treatment of tuberculosis by inoculations of tuberculosi.“

[1]) „The effect produced by the raised opsonic power may perhaps be compared to the effect of fresh air, which cannot be called a specific for tuberculosis, but exerts its influence by placing the patient in the best position for combating the disease.“ (S. 176, 1. Spalte.)

der die Zählung von mindestens 50—60 Leukozyten, und zwar vorzüglich der grossen mononukleären, die für Tuberkulose nach Metschnikoff hauptsächlich in Betracht kommen, verlangt.

Meakin und **Wheeler** (57) kommen zu Resultaten, die die Theorie der Autoinokulation, die man zur Erklärung der auffallenden Schwankungen des Index wiederholt heranzogen hatte, und die auch praktisch, wie sich wohl von selbst versteht, in verschiedener Hinsicht von grösster Bedeutung ist, sehr zu stützen scheinen.

Die Autoren vergleichen zunächst, um sich über die Rolle subjektiver Einflüsse bei der Untersuchung klar zu werden, die Durchschnittszahlen, die einerseits sie selbst, andererseits Wright und Urwick an einem grossen Material, Wright zum Teil bei denselben Patienten wie Meakin und Wheeler, gewonnen hatten. Der Vergleich ergab einen höheren Index bei Wright sowohl wie bei Urwick. Der nächstliegende Gedanke, es könnte dies auf Ungleichheit des Kontrollblutes beruhen, wurde durch Untersuchung ein und derselben Blutprobe mi Wrightschen und im Meakin-Wheelerschen Laboratorium als unberechtigt erwiesen; die Kontrollen differierten hiernach nur um 0,05 (Normalblut kann ja Werte geben, die nicht unerheblich voneinander abweichen [um 0,3—0,4]). Die Erklärung wurde vielmehr in folgendem gefunden. Meakin und Wheeler untersuchten in der Regel Blut, das den Patienten früh morgens, Wright und Urwick aber solches, das kurz nach Mittag entnommen war; ausgedehnte Nachforschungen zeigten aber, dass der Index mittags meist höher ist als am Morgen, und zwar immer dann, wenn die Patienten den Vormittag über sich auf dem üblichen Spaziergang Bewegung gemacht hatten. Diese Bewegung bedingt lebhafteren Kreislauf, dieser aber stärkere Resorption von Antigenen in den Krankheitsherden und diese wiederum Steigerung der Antikörper — also auch der Opsoninbildung. Nach Meakin und Wheeler würde also im Opsoningehalt einer der wesentlichsten Krankheitsvorgänge, eben die Überschwemmung des Körpers mit den Bakteriengiften und die Reaktion des Körpers gegen sie, sehr deutlich zum Ausdruck kommen. Eine genauere Vorstellung mag nachstehende Tabelle vermitteln:

Es zeigte der Index

	6h p.m.	9h a.m.	12h	1h p.m
bei Vornahme d. Morgenspaziergangs in Fall I	0,88	1,35	1,05	1,63
,, ,, ,, ,, ,, ,, II	0,75	0,8	1,15	1,05
,, ,, ,, ,, ,, ,, III	0,8	1,17	1,96	1,04
,, ,, ,, ,, ,, ,, IV	—	1,14	1,06	1,3
,, ,, ,, ,, ,, ,, V	—	1,17	1,23	1,48
,, ,, ,, ,, ,, ,, VI	—	1,02	1,24	1,46

		6^h p. m.	9^h a. m.	12^h	1^h p m.
bei Einhalten völliger Ruhe . .	in Fall VII	0,72	0,67	0,67	0,67
„ „ „ „	„ „ VIII	0,75	0,75	0,75	0,75
„ „ „ „	„ „ IX	1,04	0,96	0,96	—
„ „ „ „	„ „ X	0,96	0,96	0,98	1,05.

Aus diesen Zahlen geht in der Tat hervor, dass in der Mehrzahl der Fälle (4 von 6) die Bewegung, wie sie der gewöhnliche Rekonvaleszentenspaziergang mit sich bringt, den opsonischen Index erhöht, und zwar durchschnittlich um 0,355; in zwei Fällen sank er um 0,3 und 0,07; bei völliger Ruhe bleibt der Index vollkommen konstant (in 3 von 4 Fällen), steigt ganz leicht in einem Fall.

Meakin und Wheeler begrüssen in diesem Resultat der Opsoninbestimmung eine Bestätigung und Erklärung der Empirie, die längst erkannt hat, dass beim Phthisiker mit der Bewegung ein Risiko verbunden ist.

Was die Höhe des Index bei den verschiedenen Krankheitsformen betrifft, so fanden Meakin und Wheeler im akuten Stadium den Index schwankend, im chronischen teils erhöht oder doch normal, teils aber herabgesetzt; sie glauben — in einer Polemik mit Lawson wiederholen sie ausdrücklich, dass es sich um einen vielleicht subjektiven Eindruck handelt —, dass die Fälle mit höherem Index die bessere Prognose haben, indem sie auch ausserhalb der besonders günstigen Bedingungen des Sanatoriums sich halten können; es wäre dies eine Art Parallelerscheinung zur Beeinflussbarkeit der Fälle mit hohem Index durch die Finsentherapie, wie sie Bulloch behauptet hat. —

Wright (58 ff.) hat seine Erfahrungen über Behandlung der Tuberkulose auf Grund der Opsonintheorie, abgesehen von der schon besprochenen mehr programmatischen Mitteilung, in zwei grösseren Arbeiten niedergelegt. Diese zeichnen sich zunächst beide durch ziemlich ausführliche und doch fast lapidar geschriebene Einleitungen aus, in denen der Autor sein ganzes Lehrgebäude vor den Augen des Lesers entstehen lässt (58, S. 3—11; 59, S. 1—19); auf diesen Teil der Arbeiten kommen wir am Schluss dieses Kapitels zurück. Vorläufig gilt unsere Aufmerksamkeit dem eingehenden Bericht über die Fälle, die Wrights Verallgemeinerungen zugrunde liegen. Wir stellen zunächst das Wesentliche der Krankengeschichten zusammen, um dann erst mit Wright aus ihnen, zum Teil auch aus mehr summarischen Berichten über Erfahrungen, die nicht im Detail mitgeteilt werden, die Schlussfolgerungen abzuleiten.

Es ist vorauszuschicken, dass die Krankengeschichten sehr ungleichartig sind; besonders finden sich Angaben über das Verhalten des opsonischen Index nur hin und wieder; es scheint aber der Index doch regelmässig bestimmt worden zu sein.

Wright teilt seine Fälle in solche mit vorwiegender Beteiligung des Unterhautzellgewebes, in Fälle von Lymphdrüsen- und Urogenitaltuberkulose ein; bezüglich der Fälle von Lupus verweist er auf die frühere Arbeit und die Arbeiten von Urwick u. a. Auf einen genaueren Bericht über Fälle von Lungentuberkulose verzichtet er, weil an diesen, was doch zur strengen Beweisführung erforderlich wäre, die Veränderung nicht so leicht verfolgt werden kann.

Es ist zu beachten, dass die Fälle der älteren von den beiden Publikationen mit Ausnahme des ersten in der jüngeren wiederkehren (und zwar Fall 3 als Fall 1, 4 als 2. 5 als 3 des ersten Abschnittes [unten mit a bezeichnet]; Fall 2 als Fall 4 im 3. Abschnitt).

Die Fälle sind folgende (die Nummerierung ist die der jüngeren Publikation von Ende 1905):

a) Fälle von Tuberkulose des Unterhautzellgewebes, zum Teil auch der Drüsen und der Knochen:

Fall 1 (Fall 3 der älteren Publikation [59]): Mann von 30 Jahren; erkrankt 1902 an Drüsentuberkulose des Halses mit Ulzerierung der umgebenden Weichteile; 7 mal Operation. Endergebnis: Ulcus, das von der Schulter bis zum Ohr reicht, von diesem noch die Hälfte zerstört hat und im Begriff ist, in den Ösophagus durchzubrechen. Schwellung der gleichseitigen Gesichtshälfte, taubeneigrosse Drüse der gleichseitigen Achselhöhle. Seit Dezember 1903 Impfung mit Tuberkulin, 2 mal auch mit Staphylokokkenvaccin (ausserdem Pinselung der Wunde mit 20 % Gelatine, die 2 % Formalin enthält). Rückgang aller Veränderungen; schöne Überhäutung der Wunde.

Fall 2 (Fall 4 der älteren Publikation): Junges Weib, seit dem 14. Jahr an Haut-, Drüsen- und Knochentuberkulose krank; im 19. Lebensjahr Tuberkulin-Injektionen auswärts; hat derartige Verschlimmerung zur Folge, dass 13 wöchige Bettruhe und Amputation des linken Armes nötig wird. Nachher, 1900, Finsen- und Röntgen-Bestrahlung, erstere 18 Monate lang, ohne Erfolg. Besserung erst 1903, unter Wrights Behandlung.

Fall 3 (Fall 5 der älteren Publikation): Mädchen von 20 Jahren. Tiefgreifende Hauttuberkulose an Gesicht, Händen und Füssen, auch Knochentuberkulose. Unter der Impfung langsame, aber stetige Besserung.

Fall 4: Mann von 30 Jahren. 1900 Hoden und Leistendrüse rechts an Tuberkulose erkrankt und exstirpiert. 1903 tuberkulöser Abszess in der Gegend des rechten äusseren Malleolus, führt zum Verlust des unteren Fibulaendes; Fuss scheint verloren. Impfung nach Wright; rapide Heilung mit guter Überhäutung; auch Rückgang einer neuen Leistendrüsenschwellung.

Fall 5: Weib von 28 Jahren. Tuberkulöses Geschwür an beiden Unterschenkeln, 13 Jahre chirurgisch behandelt. Opsonischer Index vor Beginn der Impfung 0,17, nach Beginn der Impfung zunächst 1,8, dauernd über 1. Vor 6 Wochen, bei einem Index von 0,8, kleines Rezidiv im Narbenrand. Hier wurde auch mit Staphylokokken immunisiert.

Fall 6: Mann von 35 Jahren. Seit zwei Jahren entzündliche Geschwulst am Unterkiefer, bezw. Kehle. Opsonischer Index vor Impfung 0,67 gegenüber Tuberkelbazillen, 1 gegenüber Staphylococcus. Impfung mit am besten $^1/_{800}$ mg, 15 Monate lang; unter Steigen bezw. Hochstand des O. J. Heilung.

Fall 7: Mann von 35 Jahren. Tuberkulöses Ulcus des Handrückens. Vor Impfung O. J. 0,85; Impfung bessert Ulcus und Index; Zuhilfenahme von Staphylokokkenvaccine. Heilung in 4—5 Monaten.

b) Reine Drüsentuberkulose:

Fall 1: Junges Weib. Tuberkulöse Lymphdrüsen am Hals; von zwei hervorragenden Chirurgen behandelt (drei Operationen ohne Dauererfolg). Anfang 1904 Impfung, 6 mal, mit $^1/_{500}$—$^1/_{50}$ mg, in 3 Monaten: Drüsen verschwanden. Anfang 1905 Rezidiv, nach 3 weiteren Injektionen Heilung.

Fall 2: Frau eines Arztes. Tuberkulöse Drüsen am Hals von Jugend auf. Impfung durch 3 Monate: Heilung.

Fall 3: Amme. Tuberkulöse Drüsen am Hals; 2 mal Operation, ohne Dauererfolg. Impfung durch 3 Monate: Heilung. Impfung weiter fortgesetzt.

Fall 4: Kind von 4 Jahren. Tuberkulöse Drüsen (wo?); Operation; kurz nachher Rezidiv. Opsonischer Index vor Impfung 0,7. Heilung nach 6—7 Injektionen.

Fall 5: Kind von 4 Jahren. Rezidiv tuberkulöser Drüsen mit klaffender sezernierender Wunde am Hals. Impfung, 2 mal auch gegen Staphylokokken: Heilung in 4 Monaten.

c) Tuberkulose des uropoëtischen Apparates:

Fall 1: Mann von 20 Jahren. Vor 12 Monaten noch sehr schwer krank (hält sich kaum aufrecht!); anderweitig mit zu grossen Dosen (bis $^1/_{25}$ mg [geometrisch-progressive Steigerung!]) zu schwerem Nachteil geimpft. Impfung mit $^1/_{800}$: Besserung (Harn kann 2 Stunden gehalten werden; Patient macht ganztägige Jagdpartien mit). Die Infektion war rein tuberkulös. Anfangs-Index 0,62.

Fall 2: Junges Weib. Seit mehr als zwei Jahren krank; eine Niere exstirpiert, die andere in Gefahr. Mischinfektion, unter anderem mit Proteus. Opsonischer Index vor Impfung 0,75 und 0,35; nach einer Injektion von $^1/_{800}$ mg 1,7. Impfung durch 6 Monate, auch gegen Proteus, heilt. Rezidiv von akuter Proteus-Infektion, geht zurück (auf neue Impfung?).

Fall 3: Junges Weib. Krank seit Dezember 1904 (25 mal Harnlassen in der Nacht!); wenig Tuberkelbazillen, reichlich Pneumokokken. Nur sehr kleine Dosen vertragen ($^1/_{2400}$ mg; $^1/_{800}$ verschlechtert den Zustand [32 mal Harnlassen in einer Nacht!]). Opsonischer Index vor der Impfung 0,85, 0,9, 0,93; nachher 1,6. Besserung (nur noch 5 maliges Harnlassen in der Nacht!) (Impfung auch gegen Pneumokokken?).

Fall 4: Frau von 43 Jahren. An Blasen- und Nierentuberkulose krank. Gewicht vor Behandlung 91 englische Pfund. Beginn der Impfung Mitte April 1903; Besserung; Mitte Mai vorübergehende Verschlimmerung, wohl wegen zu rascher Neuimpfung (mit Sinken der Agglutination und des Gewichtes verbunden). Juli Entlassung aus dem Spital. Weiterimpfung. Gewicht im September 119 Pfund. Seit Mai 1904 keine Tuberkelbazillen mehr im Urin; dagegen noch Blasenschmerzen, wohl wegen Superinfektion mit Kolibakterien und Diplokokken.

Fall 5: Mann von 45 Jahren. Hoden- und Blasentuberkulose seit 1904. Juli 1905 Beginn der Impfung. Besserung (Entlassung aus dem Spital im September, seither 14 Pfund Zunahme; Harn früher mindestens alle $^1/_2$ Stunden, jetzt 4 mal in der Nacht gelassen).

Beachtenswert ist auch Fall 1 der älteren Publikation, der in der neueren nicht wieder erscheint, ein

Fall von Peritonitis tuberculosa: Frau von 33 Jahren. Januar 1903 wegen Peritonealtuberkulose laparotomiert; Fieber besteht nach der Operation weiter, desgleichen grosse Schwäche und Abmagerung, und die Operationswunde schliesst sich nicht und sezerniert. März Beginn der Impfung: Temperatur nach 6 Wochen normal; Juli Wunde geschlossen; Entlassung; Gewichtszunahme von 27 englischen Pfund. Völliges Wohlbefinden.

Die Schlüsse, zu denen Wright auf Grund seiner eigenen, wie auch der Erfahrungen seiner Mitarbeiter kommt, sind diese:

In Fällen von rein lokaler Tuberkulose ist der opsonische Index des Blutes herabgesetzt (nach früheren Äusserungen primär). Diese Fälle können nur ausheilen, wenn die opsonische Energie des Körpers gesteigert wird. Dies aber kann nur durch Impfung geschehen. Es genügt jedoch die Vermehrung der Opsonine im Blute, wie sie die Impfung erzeugt, nicht, wenigstens nicht in allen Fällen. Der Umstand, dass die Infektion eine rein lokale ist, dass Allgemeinsymptome fehlen,

zeigt, dass der Krankheitsherd in wenig enger Beziehung zu den Kreislaufsorganen, den Lymph- und Blutgefässen steht: Fieber, wie jede andere Art von Reaktion, auch die Antikörperbildung, fehlen, weil innerhalb des Krankheitsherdes keine Bakterienprodukte in Lymphe und Blut gelangen. Die mangelnde Beziehung zum Kreislauf, die insofern zwar wohltätig wirkt, als sie das Auftreten von Allgemeinsymptomen verhütet, andererseits aber als Ursache des Mangels jeglicher Reaktion die Schuld am dauernden Weiterbestehen der Krankheit trägt, diese steht nun auch dem Erfolg der Impfung entgegen. Das Blut wird wohl durch die Impfung reicher an Antikörpern, insbesondere an Opsonin, aber es kommt das antikörperreiche Blut nicht an die Bazillen heran, eben weil diese entfernt von den Gefässen, oder doch in Herden mit geringer Durchspülung liegen. Wir müssen also auf die Impfung eine Behandlung folgen lassen (wie sie zum Teil Ärzte und Laien seit langem rein empirisch angewendet haben), die den Kreislauf im kranken Bezirk verstärkt, als da sind die verschiedenen Arten der Bestrahlung, Rubefazientien, heisse Umschläge (besonders auch von Sand), bei offenen Wunden Zucker (osmotisch wirkend); man wird diese äusseren Mittel noch von innen unterstützen, indem man Blut und Lymphe durch Verabreichung von Zitronensäure leichter flüssig, schwerer gerinnbar macht.

Verhältnismässig gut vaskularisiert sind das Unterhautzellgewebe und die Lymphdrüsen, schlecht die Haut. Mit Impfung allein kommt man daher noch am ehesten bei tuberkulöser Erkrankung der erstgenannten Regionen aus, während bei Hauttuberkulose Hilfsmittel meist nötig werden.

Alle die genannten Lokalisationen der Tuberkulose treten aber gelegentlich aus dem Rahmen der rein lokalen Affektion heraus; es kommt zu einem Übergang der Bakterienprodukte in den Kreislauf und dementsprechend zur Reaktion; das bekannteste Symptom der letzteren ist das Fieber; als neues, und nach Wright vom teleologischen Standpunkt aus als wichtigstes, kommt aber die Steigerung der opsonischen Kraft in Betracht. Die Resorption der Bakterienprodukte des Krankheitsherdes wirkt ganz wie eine künstliche Impfung, sie kann somit als „Autoinokulation" bezeichnet werden. Bei den bisher besprochenen Tuberkuloseformen kommt es zur Autoinokulation nur in Ausnahmefällen; dagegen ist die Autoinokulation die Regel bei einer weiteren Form: der Lungentuberkulose, wohl infolge der ausserordentlich engen Beziehung der Krankheitsprodukte zum Gefässsystem, die dieser Form eigentümlich ist. Die Autoinokulation wäre an sich nun keineswegs bedenklich, im Gegenteil; führt sie doch in letzter Linie zur Bildung von Antikörpern. Sie wird aber tatsächlich fast ausnahmslos schädlich,

aus demselben Grund, aus dem bisher die absichtlichen künstlichen Impfungen so oft schädlich geworden sind: weil sie nämlich im Übermass und zu ungünstiger Zeit erfolgen. Eine Impfung kann, wie Wright schon vor Jahren für Typhus gezeigt hatte, nur dann von guter Wirkung sein, wenn sie sich an bestimmte Regeln hält. Von diesen aber sind die vornehmsten: Vermeiden einer Summation der anfänglichen, schädlichen Impfeffekte, Häufung des guten Endeffektes. Der schädliche Effekt, wie der gute, kommt aber am deutlichsten und raschesten bei Untersuchung des Blutes auf seinen Opsoningehalt zum Vorschein. Der Opsoningehalt des Blutes muss also der künstlichen Impfung zur Richtschnur dienen. Bei Lungentuberkulose wird der Körper durch Autoinokulation schon viel zu viel geimpft, was in dem bald erhöhten, bald verminderten opsonischen Index der akuten Fälle zum Ausdruck kommt, so dass die künstliche Impfung nur ein gefährliches Plus bedeuten würde. Es handelt sich also darum, zunächst diese unzweckmässigen Autoinokulationen zu unterdrücken. Dies wird erreicht durch absolute Ruhe. Denn Bewegung bedingt, wie besonders Meakin und Wheeler zeigten, Autoinokulationen. (Wright kann die Erfahrung dieser Autoren aus eigener Anschauung bestätigen [Tanzen! Treppensteigen!].) Aber das Regime der Ruhe führt nur zum Stillstand der Krankheit, nicht zur Heilung. Die Heilung wird nur dadurch erreicht, dass man den Krankheitsherd mit antikörperreicher Flüssigkeit durchströmt; dies kann schon, wie bei Meakin und Wheeler, durch Körperbewegung erfolgen, wenn sie vorsichtig dosiert und genau kontrolliert wird. Zweckmässiger erscheint es, zunächst durch künstliche Impfung den Antikörpergehalt des Blutes zu erhöhen und dann erst, durch allmähliche Aufnahme der Bewegung, die Zirkulation zu steigern. Bestimmte Klimate mögen hier zu Hilfe kommen.

Dies ist das Ergebnis der Arbeiten von Wright und seinen Mitarbeitern über Opsonin bei Tuberkulose: eine grossartige Anschauung, von der man nur wünschen kann, sie möchte sich bewahrheiten und in der Praxis bewähren. Die Opsonine spielen übrigens, dies übersehe man nicht, in dieser Anschauung eigentlich nur eine Rolle zweiten Ranges; das ganze Lehrgebäude würde kaum erschüttert, wenn einst die Opsonine die Bedeutung, die ihnen Wright zuschreibt, verlieren sollten; es müssten bloss andere Antikörper an ihre Stelle treten. Es ruhen ja die therapeutischen Spekulationen Wrights, wie angedeutet, auf einem Fundament, das zum guten Teil vor Konzeption der Opsonintheorie geschaffen war (Forschungen über Typhus-Immunität).

3. Opsonin-Immunität in der Praxis gegenüber anderen Krankheitserregern.

Die praktischen Erfahrungen, die man bis jetzt über Opsonin-Immunität gesammelt hat, beschränken sich nicht auf die Staphylokokken und Tuberkulose-Infektion.

Wir begegneten in den Krankengeschichten von **Wright** einer Angabe, wonach bei einer tuberkulösen Zystitis mit mehrfacher Mischinfektion auch gegen Bacterium proteus mit Erfolg immunisiert worden ist.

Am Schluss der einen Tuberkulose-Arbeit (59) berichtet ferner Wright kurz über einige hierher gehörende Fälle von einfacher Infektion:

Fall 1: Koli-Infektion der Gallenwege; operative Entfernung eines Gallensteines; Fieber, Gelbsucht bestehen weiter; Ausfluss aus der Wunde. Heilung durch Impfung.

Fall 2: Koli-Zystitis, hat 16 Jahre gedauert. Heilung durch Impfung.

Fall 3: Lokalaffektion durch Micrococcus melitensis nach Maltafieber. Heilung durch Impfung.

Fall 4: Pneumokokken-Infektion der Speicheldrüsen. Hier nur Besserung.

Am Anfang der späteren Mitteilung (58) gibt Wright an, dass auch gegen Infektionen, und zwar durchweg Infektionen des Menschen, mit Pneumokokken, Streptokokken, Gonokokken, Proteus und verschiedenen Kolistämmen sein Impfverfahren mit Erfolg versucht worden sei. Über die Versuche mit Gonokokken hat Freeman in einer besonderen Publikation berichtet; Publikationen über die anderen Versuche sind mir bisher nicht bekannt geworden.

Dass gegen einen der verbreitetsten Infektionserreger, den Streptococcus, ein Erfolg möglich ist, soweit es sich nicht um septikämische Prozesse handelt, geht aus einer Arbeit von Weinstein hervor (67). **Weinstein** hat Wrights Methode in vier hartnäckigen Fällen von postoperativen Bauchhöhlenfisteln angewandt. Diese Fisteln hatten sich ausgebildet im Anschluss an Laparotomie wegen 1. Cystoma papilliferum ovarii, 2. und 3. Salpingitis tuberculosa, 4. Appendizitis. In allen Fällen wurden Streptokokken nachgewiesen; im letzten Fall ausserdem Bacterium coli. Die ersten drei Fälle besserten sich auf die Impfung hin, zugleich mit dem Opsoningehalt des Blutes; Fall 4 wurde nicht geheilt; nach der Meinung des Verfassers, weil eine offene Kommunikation mit dem Darmlumen bestand, die den Austritt immer neuer Kolibazillen erlaubte. Die Arbeit ist mit Kurven versehen.

Sie enthält eine Bemerkung allgemeinerer Art, nach der die Opsonine hauptsächlich am Ort der Infektion entstünden; zur Diskussion einer solchen Annahme scheint einstweilen kein Anlass vorzuliegen.

Anhang: Die diagnostische Verwertung des opsonischen Index.

Es mag sich dem Leser schon lange der Gedanke aufgedrängt haben, wenn die Angaben von Wright über den abnormen Stand des opsonischen Pegels, wenn ich mich so ausdrücken darf, beim infizierten Menschen richtig sind (zahlreiche Autoren haben sie bestätigt) und wenn die Opsonine tatsächlich spezifisch sind, was auch kaum mehr bezweifelt werden kann, so muss sich die Bestimmung des opsonischen Index diagnostisch verwerten lassen.

Den Beweis hierfür hat Wright vor kurzem in mehreren Fällen geliefert (64).

Zunächst versicherte er sich an grossem Material noch einmal des Verhaltens von Patienten mit bekannter Infektion (Tuberkulösen); er fand die Sätze bestätigt, die oben aus seinen und seiner Mitarbeiter Befunden abgeleitet worden sind: abnorm niederer Index, wo ein Herd besteht, von dem aus eine Abgabe von Bakterienprodukten an den Kreislauf nicht erfolgt, schwankenden Index, bald erhöhten, bald herabgesetzten, wo gegenteils „Autoinokulation" erfolgt (entsprechend der positiven und negativen Phase).

Daraus wurde gefolgert: Ist der Index gegenüber einem bestimmten Bakterium dauernd normal, so kann die Infektion mit diesem Bakterium ausgeschlossen werden; ist er dagegen dauernd niedrig, so handelt es sich um eine lokalisierte Ansiedelung dieses Bakteriums; schwankt er, so liegt eine Infektion mit Beteiligung des Gesamtorganismus vor; ist er dauernd erhöht, so ist die Infektion glücklich überwunden oder es ist eine künstliche Impfung voraufgegangen.

Den praktischen Wert dieser Folgerungen hat Wright (l. c.) in einer Reihe von Fällen bewiesen.

Ausser der einfachen Bestimmung des Index kommen aber nach Wright noch andere Methoden in Betracht.

Erstens nämlich erweist sich das Opsonin, oder, wie Wright sich hier ausdrückt, das inzitatorische Element, im Serum von Patienten oder künstlich geimpften mehr hitzebeständig als im Normalserum[1]); so stehen sich z. B. bei Tuberkulose folgende Zahlen gegenüber (S. 201 f.).

[1]) Von der theoretischen Bedeutung dieser Tatsache war an anderer Stelle die Rede.

Index, berechnet auf den des nicht erhitzten Normalserums als Einheit:

für Gesunde: 0,125, 0,08, 0,09, 0,06, 0,08, 0,00, 0,1.
„ Kranke: 1. ungeimpfte: 0,4, 0,8, 0,72, 0,1, 1,0, 0,09, 0,6, 0,8, 0,4.
2. geimpfte: 0,33, 0,7, 1,7, 0,8.

Hieraus ergibt sich als neues diagnostisches Hilfsmittel die Bestimmung der Differenz des Index im erhitzten und nichterhitzten Serum (10 Min. 60°); ist die Differenz gross, so liegt keine Infektion (bezw. Impfung) vor; ist sie klein, so liegt sie vor.

Zweitens ist bei Infizierten ein Effekt durch Impfung mit dem Agens, das der Infektion zugrunde liegt, leichter zu erreichen, als beim Normalen; und der Ausschlag im Opsoningehalt tritt leichter zutage als andere Wirkungen der Impfung; die Tuberkulinprobe fällt bei Berücksichtigung der Phagozytose bei kleineren Dosen positiv aus, als bei der üblichen Beurteilung nach klinischen Symptomen.

Drittens: Handelt es sich um eine Veränderung an umschriebener Stelle, die mit Exsudation einhergeht (Abszesse, Aszites etc.), so ist im flüssigen Teil des Exsudates der Index für das Bakterium, das an der Stelle wuchert, niedriger als im Blut.

Für die praktische Bedeutung auch dieser Methode bringt Wright Belege.

Die Fälle, die Wright mit Hilfe der verschiedenen Methoden klarstellen konnte, sind höchst verschiedenartiger Natur; wir begnügen uns mit ihrer Aufzählung und der Feststellung, dass die Diagnose teils durch spätere Obduktion, teils durch den Erfolg der Therapie, die sich auf die Diagnose gründete, bestätigt wurde.

	Klinische Diagnose:	Wrights Diagnose:
1.	Tuberkulöse Zystitis.	Nichttuberkulöse Proteus-Zystitis [1].
2.	Urticaria unkekannter Natur.	Tuberkulose [2].
3.	Lungentuberkulose?	Tuberkulose [3].
4.	Maligner Pleuratumor oder tuberkulöse Pleuritis.	Keine Tuberkulose [3] (mal. Pleuratumor).
5.	Maligne Endokarditis oder Miliartuberkulose.	Keine Tuberkulose [3] (mal. Endokarditis).
6.	Miliartuberkulose.	Keine Tuberkulose [3] (Typhus).
7.	Tuberkulöse Chorioiditis.	Tuberkulose.
8.	Lupus erythematosus.	Keine Tuberkulose.
9.	„ „	„ „

1) Durch Impferfolg bestätigt.
2) Durch weiteren klinischen Verlauf und Impferfolg bestätigt.
3) Durch Obduktion bestätigt.

10. Lupus vulgaris.	Keine Tuberkulose.
11. „ „ (geimpft).	Tuberkulose.
12. Abzess in der Nähe der Appendix.	Tuberkulose und Staphylokokken-Infektion [1]).
13. Osteomyelitis des Femur.	Nur Staphylokokken-Infektion [1]) (keine Tuberkulose).
14. Psoasabszess.	Tuberkulose und Staphylokokken-Infektion.
15. Ascites tuberculosus (Diagnose hartnäckig, besonders nach der Laparotomie festgehalten).	Keine Tuberkulose [2]) (miliares Karzinom).
16. Pleuraerguss.	Keine Tuberkulose.
17. Aszites und Pleur. tuberc.	Tuberkulose [2]).
18. Panaritium.	Staphylokokken-Infektion [1]).

Von den aufgeführten Fällen wurden untersucht:

1 und 2 nach der erstgenannten Methode (Vergleichung des Index mit dem normalen Serum),

3 bis 6 nach der zweitgenannten Methode (Bestimmung des Index im erhitzten Serum),

7 bis 11 nach der drittgenannten Methode (Bestimmung des Index nach diagnostischer Tuberkulininjektion).

12—18 nach der viertgenannten Methode (Bestimmung des Index am Ort der Infektion).

Mit Hilfe des opsonischen Index lässt sich nach Wright in Fällen, wo mehrere Bakterien in einem Krankheitsherd gefunden werden, auch entscheiden, welche Bakterien an der Krankheit aktiv beteiligt sind, auch, nach der Impfung, ob die Antikörper in genügender Weise den Krankheitsherd durchströmen (siehe Observation 7, S. 209). Interessant ist endlich ein Tierexperiment: bei einem Kaninchen erwies sich im Anfangsstadium der Milzbrandinfektion der opsonische Index des infektiösen Ödems für Milzbrandbazillen herabgesetzt (7 im Blut, 0,62 im Ödem).

Historischer Nachtrag zum Kapitel über die Opsonine.

Nach einer neuen Mitteilung (45a) hat Gruber mit Futaki zusammen unabhängig von Wright die phagozytosefördernde Eigenschaft des Serums entdeckt; er nimmt die Bezeichnung Wrights an. Näheres über seine Befunde ist oben mitgeteilt (S. 770 ff.).

Wir bemerken hier noch, dass Löhlein in seiner letzten Publikation die Ansicht vertritt, es sei die Bezeichnung Opsonine nicht berechtigt; nach Löhlein handelt es sich bei den Opsoninen um Stoffe, „die eine analoge Rolle spielen wie die bekannten

[1]) Durch bakteriologische Untersuchung bestätigt.

[2]) Durch Obduktion bestätigt.

spezifischen Substanzen, die unter dem Namen „Fixateurs" bekannt sind (Metschnikoff). Immerhin", fährt Löhlein fort, „ist zuzugestehen, dass diese „Fixatoren" im Sinne der Phagozytosetheorie, nicht — jedenfalls nicht alle — mit den Ambozeptoren Ehrlichs identisch sind. Wenn man also die Bezeichnung „Fixateur" oder „Sensibilisatrice" anwendet, so wird man beifügen müssen das Beiwort „bakteriolytisch", wo es sich um eine Substanz handelt, die das Bakterium beim Versuch in vitro der lytischen Wirkung des Komplementes zugänglich macht, das Beiwort „phagozytär" aber, wo es sich um Substanzen handelt, die das Bakterium phagozytabel machen." Es ist klar", meint Löhlein weiter, „dass im engeren Sinne nach Metschnikoff nur die letzteren Substanzen den Namen „Sensibilisatrices" oder „Fixateurs" verdienen; auf jeden Fall bedarf es keines neuen Namens, um die (phagozytären) Fixatoren zu bezeichnen. Das Verdienst Wrights, diese Substanzen als erster im normalen Serum nachgewiesen zu haben, wird hierdurch nicht geschmälert."

Gegen diese Darstellung der historischen Verhältnisse müssen wir mit grösster Entschiedenheit protestieren.

Löhlein beruft sich auf den Aufsatz Metschnikoffs im Handbuch von Kolle und Wassermann. In diesem, erschienen 1904, ist nun allerdings eine recht wesentliche Gesinnungsänderung gegenüber den Ansichten eingetreten, die Metschnikoff 1901 in seiner grossen Monographie vertreten hat, und die wir eingangs als Ausgangspunkt der neueren Theorien skizzierten. Es sind nämlich die Stimuline vollständig von der Bildfläche verschwunden; leider erfahren wir nicht, warum; es wird der Stimuline überhaupt nicht mit einem Worte gedacht; wer die früheren Arbeiten Metschnikoffs nicht kennte, würde von dem wichtigsten Bestandteil der ursprünglichen Phagozytentheorie nichts erfahren. Von Säftebestandteilen existieren nur noch die Fixatoren; dass es sich immer noch um die alten Fixatoren handelt, d. h. die Ambozeptoren der Ehrlichschen Schule, kann nicht bezweifelt werden. Diesen Fixatoren wird allerdings, wie uns scheinen will, eine grössere Bedeutung beigemessen als früher, und Metschnikoff sieht ihre Bedeutung auch zum Teil in einer Beförderung der Phagozytose. Aber damit ist doch nicht die Opsonintheorie gegeben, für die folgende Sätze wesentlich sind:

1. Ein durchgehender Parallelismus zwischen dem Vorhandensein lytischer Ambozeptoren und Immunität ist nicht nachzuweisen.
2. Wohl aber geht die Menge einer anderen, phagozytosefördernden Substanz, des Opsonins, der Immunität parallel.

Man kann nun freilich einwenden: Wright und seine Schule hat auf die Anwesenheit lytischer Ambozeptoren aus dem Fehlen der Lyse geschlossen; durch die Methode von Bordet-Gengou (s. S. 757) aber lässt sich zeigen, dass Ambozeptoren sehr wohl vorhanden sein können, wo die Lyse fehlt, ja, dass dies sogar zumeist der Fall ist; und man könnte demnach als allgemeinste Eigenschaft der Ambozeptoren die Förderung der Phagozytose annehmen, die Lyse dagegen als Ausnahmsfall, der bei Verwendung besonders hinfälliger Mikroben eintritt. Dass man dabei mit Wright in Widerspruch gerät, wird sofort klar, wenn man sich erinnert, dass Wrights Opsonine durchweg thermolabil sind, die Ambozeptoren dagegen, mit wenigen Ausnahmen, thermostabil. Aber so hat Löhlein die Sache auch nicht gemeint; er will vielmehr selbst die Phagozytoseförderung einer besonderen Substanz zugeschrieben wissen, er unterscheidet ausdrücklich zweierlei „Fixatoren", die er gerne „sensibilisatrice bactériolytique" (den alten Ambozeptor-Fixator) und „sensibilisatrice phagocytaire" (das Opsonin Wrights) nennen möchte.

Worauf sich nun aber die Behauptung Löhleins stützt, dass diese zwei Arten Fixator schon von Metschnikoff, wenigstens für das Immunserum, unterschieden worden seien, dass also Wrights Verdienst darauf sich beschränke, den phagozytosefördernden Fixator auch im Normalserum nachgewiesen zu haben, ist uns unerfindlich. Wir haben den Aufsatz Metschnikoffs eigens wieder durchgelesen, um die Stelle zu finden, die Löhleins Äusserungen hätten zugrunde liegen können. Vergebens. Wo

von Fixatoren die Rede ist, sind ganz unverkennbarer Weise die Ambozeptoren Ehrlichs gemeint, wie untenstehende Zitate zeigen[1]).

---

[1]) Die Stellen, an denen sich Metschnikoff im Handbuch von Kolle und Wassermann über die Fixatoren ausspricht, sind folgende:

S. 355 unten: „Um in diesen bedeutungsvollen Ergebnissen" (der Humoralpathologie) „das sicher Festgestellte und das Hypothetische auseinanderzuhalten, haben wir vorgeschlagen, das Alexin oder Komplement unter dem Namen Zytase (d. h. zellenlösendes Enzym), die sensibilisierende Substanz oder Ambozeptor dagegen unter dem Namen Fixator zu bezeichnen. Denn es ist ebensowenig zu leugnen, dass die Zytase sich wie ein proteolytisches Enzym (wirkt), wie dass der Fixator sich auf die Blutkörperchen fixiert."

S. 357 Mitte: „Hier interessieren uns nur die Beziehungen, welche zwischen Fixatoren und der Phagozytose bestehen. Es ist von Sawtschenko zuerst festgestellt und später von Tarassowitsch bestätigt worden, dass rote Blutkörperchen, welche mit dem spezifischen Fixator beladen sind, ausserordentlich leicht und schnell von Phagozyten (Makrophagen sowohl wie Mikrophagen) aufgenommen werden. Äusserlich lassen sich solche Blutkörperchen keineswegs von normalen unterscheiden und trotzdem erleiden sie unter dem Einfluss der Fixatoren ganz auffallende, aber intime Veränderungen."

S. 375: „Ich glaube, dass es nicht möglich ist, aus der gesamten Summe der darüber angehäuften Tatsachen den Schluss zu ziehen, dass die Verdauung der Bakterien durch Zytasen allein, ohne Vermittelung der Fixatoren, bewerkstelligt werden kann. Im Gegenteil haben die Untersuchungen von Ehrlich und seinen Mitarbeitern über die Hämolyse durch normale Blutsera einerseits und die Versuche von Delezenne und Froin andererseits dargetan, dass für die Wirkung der Makrozytase, resp. des Trypins die Hilfe von Fixatoren, resp. von Enterokinase unentbehrlich ist. Das Fehlen von Fixatoren in normalen Seris kann deshalb durch die Annahme „sessiler Fixatoren" seine Erklärung finden, d. h. durch das Vorhandensein von Fixatoren innerhalb zelliger Elemente. Die letzteren müssen aber ganz intim mit den Fixatoren verbunden sein, um in die Flüssigkeiten, namentlich in das Blutserum überzugehen. Was die Natur dieser Zellen anbetrifft, so ist es klar, dass es sich um Phagozyten handeln muss, da es die letzteren sind, welche lebende Mikroben auffangen und einer intrazellulären Verdauung unterwerfen. Da die ganze Fixatorenfrage viel leichter bei der Revision der Erscheinungen der erworbenen Immunität behandelt werden kann, so müssen wir die Argumentation des soeben ausgesprochenen Satzes auf das folgende Kapitel verlegen. Hier müssen wir nur die Tatsache mit Nachdruck betonen, dass es für die Verteidigung des Organismus bei natürlicher Immunität durchaus nicht notwendig ist, dass dessen flüssige Teile gelöste Fixatoren fertig enthalten. Diese bereits gesicherte Tatsache wird noch besonders durch Erscheinungen reichlicher Phagozytose seitens lebender Leukozyten bekräftigt, welche im gekochten Urin zahlreiche Bakterien auffressen. Der gekochte Urin enthält sicherlich keine Fixatoren, da diese Substanzen schon durch eine viel niedrigere Temperatur zerstört werden, und trotzdem bemächtigen sich die Leukozyten ohne Mühe einer Menge lebender Bakterien."

S. 376: „Damit die Phagozyten ihre verteidigende Rolle erfüllen, ist es gar nicht nötig, dass eingedrungene Infektionserreger durch die in Körperflüssigkeiten gelösten mikrobentötenden Substanzen, oder durch Fixatoren oder Antitoxine getroffen werden. Die Phagozytose wird durch die Empfindlichkeiten der Phagozyten geleitet, durch die Beweglichkeit ihres lebenden Protoplasma ins Werk gesetzt und die chemische Einwirkung der intrazellulären Verdauungsfermente auf aufgefressene Mikroben abgeschlossen."

S. 386: „Der Cholerafixator, wie die Fixatoren überhaupt, ist hitzebeständiger als die Zytasen und unterscheidet sich in mancher andern Beziehung von den letzteren."

S. 389: Eine ganze Reihe genau festgestellter Ergebnisse führt uns zu folgender Auffassung der Rolle der Phagozyten bei der gegen Mikroben erworbenen Immunität.

Wir müssen also daran festhalten: Wright hat im Opsonin eine neue Substanz entdeckt, eine Substanz, die die Trägerin einer Wirkung ist, die Metschnikoff bisher den Ambozeptoren zugeschrieben hat.

Für das Immunserum ist allerdings die Existenz einer Substanz, die mit dem Wrightschen Opsonin vielleicht identisch ist, schon früher behauptet worden, aber nicht von Metschnikoff, sondern von Denys und Leclef; wie sehr damals Metschnikoff davon entfernt war, diese Antizipation der Opsonintheorie zu seiner Überzeugung zu machen, zeigt die Kritik, die Denys und Leclef noch 1901 in Metschnikoffs Monographie erfahren haben. Denys und Leclef hatten, wie Wright, in vitro experimentiert; scheint doch der Versuch in vitro am meisten geeignet, die Frage zu entscheiden, ob die Steigerung der Phagozytose, die durch Einverleibung von Immunserum zustande kommt, auf einer Beeinflussung der Leukozyten, wie Metschnikoff damals wollte, oder aber auf einer solchen der Bakterien beruhe.

Metschnikoff (Monographie, Deutsche Ausgabe, S. 228 f.) kritisiert die Arbeit von Denys und Leclef folgendermassen:

„Langjährige Studien haben uns bewiesen, dass die Beobachtung der Phagozytose in vitro nur äusserst ungenau und unvollkommen die Vorgänge, die sich im lebenden Organismus abspielen, wiedergibt. Die aus den Exsudaten entnommenen Leukozyten besitzen zwar noch ihre Beweglichkeit, haben jedoch meist ihre phagozytären Eigenschaften verloren, trotzdem sie zu derselben Zeit innerhalb des Organismus die Bakterien noch mit grosser Schnelligkeit verzehren. Der Aufenthalt der Leukozyten ausserhalb des lebenden Körpers setzt ihre Eigenschaften häufig in hohem Grade herab; in einigen, sehr seltenen Fällen wiederum zeigen Leukozyten, die im Organismus eine geringe Aktivität besitzen, eine intensive Phagozytose, wenn man dieselben im hängenden Tropfen in Exsudatflüssigkeit oder Urin untersucht. Immerhin ist es kaum angängig, aus Vorgängen, die sich in vitro abspielen, unmittelbar auf solche zu schliessen, die in normalen Organismen vor sich gehen. Was aber den Wert der Untersuchungen von Denys und Leclef noch mehr herabsetzt, ist der Umstand, dass sie die Leukozyten mit Blutserum vermischten; sie haben dabei ganz vergessen, dass Blutserum absolut nicht der Flüssigkeit entspricht, in welcher die weissen Blutkörperchen sich innerhalb

Diese empfindlichen und mit beweglichem Protoplasma versehenen Elemente wenden sich mit grosser Schnelligkeit nach den Orten, wo Mikroben in den Organismus auf irgend welchem Wege gelangt sind. Nach deren Auffressen werden sie in den weitaus meisten Fällen intrazellulär verdaut, wobei zwei Enzyme tätig werden: die Mikrozytase, das definitiv verdauende Ferment, und die Fixatoren, welche diese Verdauung in irgend welcher Weise vorbereiten. Von diesen beiden Enzymen zeigt die Mikrozytase insofern konstantere Verhältnisse, als dieselbe viel inniger mit dem Phagozytenleibe verbunden bleibt und auch in ihrer Quantität nur wenig wechselt. Es ist zuerst von Bordet nachgewiesen worden, dass die Menge der Alexine in den Blutseris normaler und gegen Choleravibrionen immunisierter Tiere ungefähr die gleiche ist. Die Fixatoren zeichnen sich dagegen durch die Leichtigkeit, mit welcher sie die sie bildenden Phagozyten verlassen und in die Körpersäfte übergehen, und auch durch deren sehr starke Produktion bei immunisierten Tieren aus. Während es im Blutserum normaler Tiere nur in einzelnen Fällen gelingt, deutlich auf Mikroben wirkende Fixatoren zu finden, ist nichts leichter, als dieselben in den Körperflüssigkeiten geschützter Tiere nachzuweisen.

„Es ist nicht schwer zu begreifen, dass die Zellentätigkeit bei erworbener Immunität eine erhöhte ist. Sie offenbart sich in der grösseren Reaktionsfähigkeit derjenigen Elemente, welche im Kampfe gegen Mikroben die Hauptrolle spielen. Bei Infektionskrankheiten sind es nun die Phagozyten, welche bei der erworbenen Immunität anstatt vor Mikroben zu fliehen sich denselben nähern und sie schnell abtöten, indem sie eine grosse Menge Fixatoren erzeugen, welche den bakterientötenden Zytasen den Weg ebnen."

des lebenden Tieres befinden. Die Sera enthalten mehr oder minder grosse Mengen Leukotoxin, und die mit dem Serum normaler Kaninchen vermischten Leukozyten gehen daher in dieser Flüssigkeit nach kurzer Zeit zugrunde. Ausserdem besitzt das Serum immunisierter Kaninchen Agglutinationsvermögen (diese Tatsache war zur Zeit der Untersuchungen der beiden Forscher, d. h. im Jahre 1894, noch nicht genügend bekannt), und die Agglutination der Streptokokken konnte eine Zerstörung derselben vortäuschen. Kurz, die Untersuchungen dieser Forscher sind unter Bedingungen ausgeführt worden, welche es uns gestatten, auf die Widersprüche gegenüber unseren Resultaten nicht einzugehen." . . .

„Die Erscheinungen sind demnach hier dieselben wie beim Milzbrand und anderen Bazillen. Denys und Leclef geben selbst zu, dass die geringe Menge Exsudatflüssigkeit, welche bei den immunisierten Kaninchen an der subkutanen Impfstelle sich ansammelt, nicht ausreicht, um von einer bedeutenden Einwirkung der Eigenschaften des Serums sprechen zu können. Dennoch sind sie der Ansicht, dass das „Serum" dieser Flüssigkeit eine gewisse Wirkung ausüben kann. Leider geben sie keinen Beweis für diese Behauptung und vergessen anscheinend, dass das Plasma des subkutanen Exsudates mit dem Blutserum, welches man ausserhalb des Organismus darstellt, keineswegs identisch ist; wie wir jetzt genau wissen, enthält dies Serum Alexine, die im Blutplasma nicht vorhanden sind, und die schwache, bakterizide Wirkung, wenn überhaupt von einer solchen gegenüber dem Streptococcus die Rede sein kann, ist wohl nur der Mikrozytase, welche erst bei der Bildung des Serums aus den Leukozyten austritt, zuzuschreiben."

Dass den Befunden von Denys und Leclef die Verhältnisse im lebenden Tier nicht entsprechen, konnte man freilich vermuten, wenn man sich mit Metschnikoff (S. 216) auf die Versuche von Mesnil und ähnliche von Sawtschenko stützte, von denen der erstere mit Schweinerotlaufbazillen (bekanntlich einem Bakterium, das bezüglich seines Verhältnisses zu den Phagozyten eine Ausnahmestellung einnimmt angestellt, auch dann eine tödliche Infektion ergab, wenn diese Bazillen zuvor mit Immunserum imprägniert worden waren. Aber für alle angeführten Versuche fehlt der Nachweis, ob die Sera in vitro sich wie die von Denys und Leclef verhielten. Und dann: Alles, was Metschnikoff gegen Denys und Leclef vorbrachte, hat auch gegenüber Wright Geltung; auch Wright hat ausschliesslich in vitro experimentiert, auch Wright hat die Leukozyten in Serum suspendiert.

Wenn also Metschnikoff jetzt derselben Meinung mit Wright ist, so müssen sich seine Ansichten sehr stark geändert haben. Er muss erstens die Stimuline aufgegeben haben, dies scheint zwischen dem Jahre 1901 und 1904 geschehen zu sein (wohl auf Grund der Studien von Sawtschenko [7 und 8]; er muss zweitens, in derselben Zeit, die Überzeugung gewonnen haben, dass die Phagozytosesteigerung im immunen Tier, wie Denys und Leclef behaupteten, durch Beeinflussung der Bakterien zustande kommt, und er muss nach 1904 erfahren haben, dass diese Beeinflussung der Bakterien nicht, oder doch nicht ausschliesslich, den Ambozeptoren zugeschrieben werden kann. Da alle diese Punkte ihre Aufhellung wesentlich Versuchen in vitro verdanken, muss auch Metschnikoffs Wertschätzung des Versuches in vitro, wie auch anderer Methoden, die künstliche Bedingungen schaffen, eine andere geworden sein, vor, wie nach dem Jahre 1904; noch 1904 legt er z. B. gegen die Verwendung von oxalsaurem oder zitronensaurem Natron als Verdünnungsflüssigkeit des Blutes Verwahrung ein, von Substanzen, die Wright in ausgiebigster Weise verwendet hat. Ob an dieser Gesinnungsänderung die Arbeiten Wrights, von denen die entscheidende am 19. Oktober 1903 in den Proceedings of the Royal Society of London erschien, einen Anteil haben, ist dem Aufsatz von 1904 nicht zu entnehmen. Dass Metschnikoff Wright gegenüber mündlich die Stimuline zugunsten der Opsonine ausdrücklich aufgegeben hat, erfuhren wir durch eine der Arbeiten Leishmans.

Wir halten nach allem an der historischen Darstellung, die wir eingangs gegeben, fest; wir sind nach wie vor der Meinung, dass die Opsonintheorie einen wesentlichen Schritt über Metschnikoff hinaus bedeutet; einen Fortschritt freilich, der von Denys und Leclef 8 Jahre früher, leider ohne Erfolg, angebahnt worden war.

Zusammenfassung der Angaben über die Opsonine.

Der gegenwärtige Stand der Opsoninfrage dürfte sich mit folgenden Sätzen charakterisieren lassen:

1. Das Plasma, wie das Serum von Normal- und, in höherem Grade, Immunblut hat die Fähigkeit, Bakterien (und Blutkörperchen) phagozytabel zu machen. Diese Fähigkeit beruht auf einer Veränderung der Bakterien; die Bakterien, die mit Plasma oder Serum einmal in Berührung waren, sind auch nach Entfernung von Plasma oder Serum in gleicher Weise phagozytabel, wie bei deren Gegenwart. Eine Wirkung von Plasma oder Serum direkt auf die Phagozyten ist nicht nachzuweisen; ohne Mitwirkung von Immunserum phagozytieren die Leukozyten eines immunen Tieres nicht stärker als die eines normalen.

Die geschilderte Fähigkeit von Plasma und Serum, von Denys und Leclef 1895 zuerst festgestellt, von Wright 1903 und etwas später von Gruber und Futaki unabhängigerweise neu entdeckt, wird allgemein Stoffen zugeschrieben; Wright nennt sie Opsonine (Vorbereitungsstoffe.

2. Die Opsonine sind spezifisch.

3. Ob die Opsonine des Normal- und des Immunblutes identisch sind, ist noch nicht sicher. Die Normalopsonine sind thermolabil (durch 10 Minuten Erwärmung auf 60° zerstörbar); die Immunopsonine scheinen hitzebeständiger zu sein; ob dies, wie die meisten Autoren meinen, auf ihrer stärkeren Konzentration beruht, ist weiter zu untersuchen; sollte sich eine Differenz ergeben, so wäre die Frage der Einheit von Immunopsoninen und Bakteriotropinen (siehe folgendes Kapitel!) zu prüfen.

4. Dass die Opsonine von den bekannten Antikörpern, insbesondere den Komplementen, Ambozeptoren, Agglutininen verschieden sind, kann als sehr wahrscheinlich, nicht aber als völlig erwiesen gelten, insbesondere, was die Identität mit den Agglutinen betrifft.

a) Die Opsonine können mit den Komplementen (Alexinen, Zytasen) trotz übereinstimmender Inaktivierungstemperatur (von ca. 56°) nicht identisch sein, denn sie werden von den Bakterien bei niederer Temperatur (0°) gebunden und ihre Wirkung scheint bei Bakterien erhalten, die nach der Bindung der Inaktivierungstemperatur unterworfen wurden.

b) Die Identität der Opsonine mit den Ambozeptoren ist, trotz gemeinsamer Absorptionsverhältnisse auszuschliessen wegen der verschiedenen Inaktivierungstemperatur (für die Immunopsonine ist weitere Prüfung nötig), nach widersprechenden Angaben einiger Autoren auch wegen Strukturverschiedenheit; nach nicht genügend sicheren Angaben ferner wegen mangelnder Korrespondenz von Ambozeptoren- und Opsoninwirkung in ein und demselben Serum (als Kennzeichen der Anwesenheit von Ambozeptoren wurde nur die seltene Bakteriolyse, nicht die verbreitete Komplementabsorption genommen).

c) Gegen die Identität der Opsonine und Agglutinine spricht erstens die mangelhafte Korrespondenz von Agglutination und Opsoninwirkung, zweitens die verschiedene Wärmeempfindlichkeit (56—60° für Opsonine, über 62° für Agglutine), beide dürften noch weiter zu untersuchen sein. Für diese Identität würde dagegen nach unsicheren Angaben einiger Autoren die übereinstimmende Struktur sprechen (Agglutinoid- und Opsonoidbildung).

5. Die Frage nach dem Verhältnis der Phagozytose beim Opsoninversuch in vitro zur Phagozytose in vivo, und die weitere Frage, deren Bedeutung über den Kreis der Opsonintheorie hinausreicht, aber an die vorige sich anschliessen muss, ob nämlich die Phagozytose überhaupt die Vernichtung der Bakterien bedeute, mit anderen Worten das Verhältnis zwischen Opsonierbarkeit und Virulenz bedarf weiterer Aufklärung.

Zur ersten Frage liegen keine, zur zweiten erst spärliche bejahende Beiträge vor. Dass Opsonierbarkeit und Virulenz sich ausschliessen, wird teils behauptet, teils bestritten. Zahlreiche Erfahrungen der Impfpraxis (s. unter 7) scheinen in positivem Sinn zu sprechen.

6. Fragt man sich, um die Immunitätstheorie Wrights durch eine Theorie der Infektion zu ergänzen, mit Hek-

toen, worauf denn die Virulenz beruht, wenn die Immunität im Vorhandensein reichlichen Opsonins gegeben ist, so kann man die Antwort in der Berufung auf Stoffe finden, die Antiopsonine, die mit den Aggressinen begrifflich identisch sind.

7. Der Opsoningehalt der Körpersäfte und mit ihm, nach vielen Autoren, die Resistenz des Körpers, lässt sich durch künstliche Impfung mit toten (!) Kulturen (Abtötung durch Erhitzung auf ca. 60° durch eine Stunde) leicht steigern (s. Kurve I, II, III, VI); der Zutritt des neugebildeten Opsonins zum Krankheitsherd ist unter Umständen durch physikalische Mittel (Umschläge, Bestrahlung etc.), die die Zirkulation erhöhen, zu erleichtern. Eine Autoinokulation findet statt, wenn vom Krankheitsherd aus Bakterienprodukte in den Kreislauf kommen (dank stärkerer Durchströmung infolge von körperlicher oder geistiger Anstrengung, dank Massage oder operativer Reizung des kranken Körperteils etc. [s. Kurve IV und V]).

Künstliche, wie Selbstimpfung wirken günstig, wenn sie die Reaktionsfähigkeit des Organismus nicht zu stark in Anspruch nehmen, d. h. wenn nicht zu grosse Dosen auf einmal, und wenn mittlere Dosen nicht zu rasch hintereinander einverleibt werden. Jede Impfung, die überhaupt eine Reaktion erzeugt, hat zunächst eine Verminderung des Opsonins, wie der Antikörper überhaupt zur Folge: die „negative Phase“, die natürlich einen Schwächezustand bedeutet; erst auf die Verminderung folgt die Vermehrung, die „positive Phase“. Es ist bei der Impfung darauf zu achten, dass sich die negativen Phasen nicht summieren, und dass bei jeder Neuimpfung die Senkung kleiner ist als die voraufgegangene Hebung.

Inwieweit die mitgeteilten Heilerfolge wirklich einer Vermehrung der Opsonine zuzuschreiben sind, dürfte erst nach weiteren Erfahrungen zu entscheiden sein.

8. Die Bestimmung der opsonischen Wirkung ist dank der Spezifität von diagnostischem Wert.

Ib. Die Bakteriotropintheorie.
(Neufeld & Rimpau.)

In diesem Abschnitt haben wir eine einzige, aber bedeutsame Arbeit zu besprechen (eine Vorarbeit kommt nur als Materialsammlung in Betracht; einige wenige weitere Mitteilungen als Bestätigung). Sie schliesst sich, wie die Arbeiten von Wright, an die Untersuchungen von Denys & Leclef an, deren oben gedacht worden ist. Der Anschluss ist ein noch engerer als bei Wright, indem es sich nicht wie bei diesem um Eigenschaften normaler, sondern um die von Immunsera handelt, wie Denys & Leclef sie in Händen hatten, um Immunsera sogar der gleichen Art.

Neufeld & Rimpau (72) haben die Untersuchungen von Denys & Leclef über die Pneumo- und Streptokokkenimmunität wieder aufgenommen, weil diese durch eine originelle Technik Ergebnisse zutage gefördert hatten, die zu der Theorie der Säftebakterizidie in so auffallendem Widerspruch standen, während man doch von ihnen, da sie septikämische Bakterien betrafen, gerade besonders sicheren Aufschluss über das Wesen der Immunität erwarten musste. Wie Wright, sind sie eigentlich über Denys & Leclef sachlich nicht wesentlich hinausgekommen. Das Hauptergebnis war die Bestätigung der Angabe von Denys & Leclef, nach der die Immunsera gegen Pneumo- wie gegen Streptokokken bakterizider Immunkörper entbehrt, dagegen eine Substanz enthält, die auf das zugehörige Bakterium so einwirkt, dass dieses, sonst der Phagozytose unzugänglich, den Leukozyten zum Opfer fällt.

Bevor wir die theoretische Bedeutung der Arbeit von Neufeld & Rimpau eingehend würdigen, geben wir aus dem Tatsachenmaterial, das wir den Autoren verdanken, erst folgende Einzelheit:

Die mikroskopische Beobachtung liess nie eine Auflösung der Bakterien im Immunserum, auch im komplementierten nicht, erkennen. Die Prüfung auf Bakterizidie mittelst Plattenverfahrens gab immer ein negatives Resultat. Die Komplemente wurden nicht nur im Blutserum, sondern auch in Milz und Leber gesucht. Auch im Tierversuch (Bauchhöhle von Mäusen) war nichts von Bakteriolyse zu sehen.

„Aus den Leukozyten gelang es auf keine Weise“ (S. 295), „Stoffe in Lösung zu erhalten, die, sei es für sich allein, sei es nach Hinzufügung des „Immunkörpers“ in Gestalt spezifischen Serums, unsere virulenten Strepto- und Pneumokokken aufzulösen imstande waren.“

Dagegen wurde im Reagenzglasversuch von Denys & Leclef folgendes Resultat gewonnen (S. 286):

„1. (sagen die Autoren) Konnten wir das Denys-Leclefsche Phänomen, nämlich das Zustandekommen einer äusserst lebhaften Phagozytose im Reagenzglase, beim Zusammentreffen von Leukozyten, Kokken und dem zugehörigen Immunserum bestätigen; ebenso das Ausbleiben des Phänomens in den Kontrollen mit normalem Serum.

2. Konnten wir durch den Bindungsversuch den Nachweis führen, dass das Serum nicht auf die Leukozyten, sondern die Kokken verändernd einwirkt, nur diese fixieren das spezifische Agens.

3. Bei dem ganzen Phänomen spielen die Komplemente des Serums keine Rolle.

4. Die Veränderung, durch welche die Kokken zur Aufnahme in die Phagozyten geeignet gemacht werden, ist eine spezifische, eine Schädigung irgendwelcher Art oder Abtötung genügt dazu nicht; auch abgetötete Kokken wurden erst dann aufgenommen, wenn spezifisches Serum zugesetzt wurde."

Wichtig sind ferner nachstehende Bemerkungen (S. 296):

„Was die quantitativen Verhältnisse anlangt, so schien uns die Stärke der im Reagenzglase gemessenen bakteriotropen Wirkung eines Serums mit der Schutzwirkung an Mäusen parallel zu gehen. Bei einem stark wirksamen Kaninchenserum stellten wir die quantitativen Verhältnisse dahin fest, dass 0,2 davon eine Maus in der Regel bis gegen 0,1, zuweilen auch noch gegen 0,2 der 24 Stunden nach der Serumapplikation injizierten Bouillonkultur unseres hochvirulenten Streptococcus schützte; von demselben Serum löste noch 0,003, im Reagenzglase mit 0,2 Leukozytenaufschwemmung und 0,2 Streptokokkenbouillonkultur gemischt, eine recht lebhafte Phagozytose aus, während 0,001 keinen deutlichen Effekt mehr hatte."

Interessant ist noch die Feststellung, dass die Immunsera auch fremde Tiere schützen und fremde Leukozyten zur Phagozytose befähigen; dies allein spricht schon dafür, dass das Serum auf die Bakterien und nicht auf die Leukozyten wirkt.

Mit Rücksicht auf die früheren Erörterungen über den Zusammenhang von Phagozytose und Agglutination ist folgende Stelle von Interesse (S. 296):

„Eine auffallende Erscheinung, die in unserer ersten Mitteilung noch nicht erwähnt wurde, ist die Neigung derjenigen Leukozyten, welche mit Kokken gefüllt sind, sich in grossen, festen Haufen zusammenzuballen; schon hierdurch bekommen die aus den mit Immunserum versetzten Röhrchen angefertigten Präparate ein ganz anderes Aussehen als die aus den Kontrollröhrchen. Diese intensive Haufenbildung ist eine sekundäre; sie bleibt aus, wenn man die Leukozyten allein mit dem Immunserum versetzt, ohne die Kokken hinzuzufügen. Ebenso

auffallend ist — insbesondere bei der Infektion mit Pneumokokken — die Verklumpung der Leukozyten in der Bauchhöhle von immunisierten Mäusen während des Aktes der Phagozytose." —

Neufeld & Rimpau sind zu ihrem Hauptergebnis, der Wiederentdeckung der Befunde von Denys & Leclef, unabhängig von Wright gekommen. Das wäre kein Grund, ihre Arbeit nicht dem Kapitel „Opsonine" einzugliedern; auch die selbständige Namengebung — die Autoren sprechen von bakteriopen Substanzen (S. 289) — ich selbst habe für sie den Namen Bakteriotropine gebildet[1]) — könnte die Verschmelzung nicht hindern. Wenn wir den Autoren ein besonderes Kapitel widmen, so geschieht es erstens, weil die Identität von Opsoninen und Bakteriotropinen durchaus noch nicht sicher steht. Die Argumente, die Neufeld & Rimpau vorbringen, nämlich dass die Opsonine ein Bestandteil hauptsächlich normaler Seren und dass sie zweitens im Gegensatz zu den Bakteriotropinen thermolabil seien, haben allerdings durch die Arbeiten, die denjenigen von Wright gefolgt sind, an Kraft verloren. Wie oben berichtet, haben diese Arbeiten gezeigt, dass „Opsonine" auch in Immunsera sich finden und zwar in bedeutend gesteigerter Menge. Freilich war diese Annahme nur möglich, wenn man die Opsonine im Gegensatz zu Wright als, wenigstens in stärkeren Konzentrationen, thermostabil ansah. Die Erwärmung sollte nach Dean ein Adjuvans des eigentlichen Opsonins treffen (Komplemente?), dem in Normalseris allerdings der grösste Teil des opsonischen Effektes zuzuschreiben wäre; denn die Erwärmung macht Normalsera als opsonisches Medium fast völlig inaktiv. Dies ist aber Hypothese und es ist auch die Auffassung möglich, dass es zwei Stoffe mit „opsonischer" Wirkung gibt: 1. die thermolabilen Opsonine normaler Seren von Wright, 2. die thermostabilen Bakteriotropine der Immunsera von Neufeld & Rimpau. Dean hätte dann beide in Händen gehabt und ungerechtfertigterweise identifiziert, ungerechtfertigterweise auch die Identität der thermostabilen „Opsonine" mit den Immunkörpern

[1]) Den Ausdruck „bakteriotrop" hat seinerzeit Ehrlich geschaffen, um ganz allgemein Antikörper zu bezeichnen, die sich gegen die Bakterien wenden; in allgemeinem Sinne hat ihn auch Wright in früheren Arbeiten benützt, wo es sich um die lytischen Antikörper handelte (so z. B., wenn er von „verändertem bakteriotropischen Druck" der Säfte am Orte der Infektion sprach) (s. auch Nr. 44, S. 213 Anm.). Wenn schon der Ausdruck aus dem Sprachgebrauch der Immunitätslehre in letzter Zeit verschwunden ist und wir ihn auch nicht nötig haben, um mit ihm alle Antikörper, die auf die Bakterien wirken, zusammenzufassen und Antikörpern anderer Art, etwa Stimulinen, gegenüberzustellen, indem ja solche von niemandem mehr angenommen werden, so scheint uns seine Verwendung für den speziellen Zweck nicht ganz glücklich, weil er wenig bezeichnend ist; nun, wahrscheinlich stellt sich doch die Identität der Bakteriotropine mit den Opsoninen heraus; dann löst sich die Frage der Benennung von selbst.

angenommen. Eine Entscheidung zugunsten der einen oder anderen Möglichkeit ist vorläufig nicht tunlich.

Entscheidend für eine gesonderte Abhandlung der Neufeld & Rimpauschen Arbeit war die tiefdringende theoretische Verarbeitung der Befunde. Diese ist nicht bei der Entwickelung des Begriffes der opsonisch-bakteriotropen Wirkung stehen geblieben, hat diese Wirkung vielmehr als Gegenwirkung gegenüber dem schädlichen Einfluss der Bakterien gefasst, der die Bakterien sonst gegenüber den Phagozyten feit und somit zur Vermehrung befähigt, also recht eigentlich die Ursache ihrer Pathogenität ist[1]). Hierdurch sind Neufeld & Rimpau aber auf dem Standpunkt angelangt, von dem aus Bail seine Aggressintheorie geschaffen hat. Die Stoffe, deren Gegenkörper Neufeld & Rimpau in ihren Bakteriotropinen sehen, unterscheiden sich, was ihre wesentlichen Eigenschaften betrifft, nicht von den Aggressinen. Bail stellt sich freilich seine Aggressine als Sekretionsprodukte vor und nimmt im Falle der Immunität wahrscheinlich — klar hat er sich darüber nirgends ausgesprochen — eine Neutralisation in den Säften an, wie bei der antitoxischen Immunität; eine direkte Einwirkung der Antikörper auf den Bakterienleib scheint für Bail nicht in Betracht zu kommen; von einem opsonischen Effekt ist jedenfalls nirgends die Rede.

Wir werden sehen, dass gerade für die Abweichungen der Bailschen Anschauungsweise die Berechtigung eine fragliche ist. Das Verdienst ist Neufeld-Rimpau und Bail gemeinsam, die Phagozytentheorie an den Stellen, wo sie unklar oder unwahrscheinlich war, glücklich ergänzt zu haben.

Um von der theoretischen Bedeutung der Arbeit von Neufeld & Rimpau eine Vorstellung zu geben, lassen wir die Autoren am besten selber reden. Seite 290 f. nehmen sie auf Grund ihrer Versuche zur Stimulintheorie Metschnikoffs ablehnend Stellung; dann fahren sie fort (S. 291 ff.):

„Indem wir uns aus den soeben dargelegten Gründen gezwungen sehen, einige von Metschnikoff und seinen Schülern eifrig verteidigte Hypothesen als nicht vereinbar mit den neugewonnenen Tatsachen aufzugeben, bleibt dennoch unseres Erachtens der Grundgedanke der Phagozytentheorie hiervon unbeeinflusst bestehen; ja, wir glauben sogar, dass die Theorie in der von uns (zunächst für die Immunität bei zwei bestimmten Bakterienarten) gegebenen Modifikation sich manche neuen Anhänger erwerben dürfte. Einer der Hauptgründe, die im besonderen in Deutschland die Phagozytentheorie zu keiner allgemeinen

[1]) Wie wir in einem Anhang zum vorigen Abschnitt meldeten, haben sich ähnliche Gedankengänge neuerdings auch in der Opsoninliteratur, bei Hektoen, gezeigt (s. S. 767 ff.).

Anerkennung kommen liessen, war unserer Ansicht nach — neben der zu weit gehenden Verallgemeinerung derselben auf nahezu alle Verhältnisse der natürlichen und künstlichen Immunität — ihre Unvereinbarkeit mit den Grundgedanken (nicht etwa nur mit gewissen Einzelheiten) der Ehrlichschen Theorie. Dieser Theorie zufolge muss der Bestandteil des Serums, welcher der Träger der spezifischen Wirkung ist, eine exklusive Beziehung zu dem Stoffe haben, der zur Immunisierung gedient hat: Das Antitoxin zum Toxin, das Hämolysin zum Erythrozyten, die bakterizide oder agglutinierende Substanz zum Bakterium. Die Exklusivität ist allerdings, ihrem eigentlichen Sinne entsprechend, etwas weiter zu fassen, indem sie sich bisweilen auch auf andere Zellen oder andere gelöste Stoffe als diejenigen, mit denen das betreffende Tier immunisiert worden ist, erstrecken kann, insoweit jene nämlich gemeinsame Rezeptoren mit den letzteren haben; aber als völlig unvereinbar hiermit müssen wir die Vorstellung von „Stimulinen" ansehen, wonach bei einem mit Streptokokken oder Pneumokokken vorbehandelten Tiere Stoffe ins Blut abgestossen werden sollen, die eine spezifische Wirkung auf die Phagozyten des Kaninchens, der Maus und anderer Tierarten haben. Diese Differenz zwischen den Theorien Ehrlichs und Metschnikoffs würde durch die von uns gegebene Erklärung aus der Welt geschafft werden.

„Was die eigentliche Wirkungsweise der bakteriotropen Stoffe anlangt, so bleibt da noch viel zu erklären übrig. Die naheliegende Vermutung, dass etwa zuerst eine extrazelluläre Abtötung der Bakterien und dann erst sekundär die Aufnahme durch die Phagozyten erfolgt, ist, wie wir in unserer ersten Mitteilung bereits nachgewiesen haben, nicht haltbar. Man konnte ferner an die Möglichkeit denken, dass durch das Serum gewisse, von den virulenten Kokken ausgeschiedene Stoffe, durch welche diese sich vor den Phagozyten schützen, neutralisiert würden[1]; in dieser Weise ist ja öfters die Tatsache, dass die Phagozyten sich von den virulenten Kokken fern halten, erklärt worden. Eine solche Auffassung hätte die Wirkung des Serums in gewissem Sinne als eine antitoxische erscheinen lassen. Hiergegen spricht aber u. a. schon die mitgeteilte Beobachtung, dass auch abgetötete Kokken, die doch keine derartigen Stoffe mehr sezernieren können, ebenfalls erst durch das Serum zur Aufnahme in die Leukozyten präpariert werden.

„Ernstlicher haben wir dagegen die Vorstellung in Betracht gezogen, dass die Wirkung des Serums darauf beruht, dass durch dasselbe gewisse feste Rezeptoren der Bakterienzelle, die auch bei der Abtötung erhalten bleiben und zwar diejenigen Rezeptoren, welche die Träger der

[1]) Was in der Tat z. B., wie erwähnt, in der Aggressintheorie Bails geschieht.

Virulenz des betreffenden Bakteriums sind, besetzt und dadurch ausser Funktion gesetzt werden. Die Vorstellung, dass die Virulenz eines Bakteriums auf dem Besitz von bestimmten Rezeptoren bezw. von besonders zahlreichen Rezeptoren einer bestimmten Art beruht, ist insbesondere von Pfeiffer näher begründet worden. Bekanntlich sind nun gerade bei den Streptokokken und Pneumokokken die Schwankungen der Virulenz im Vergleich z. B. mit den Typhusbazillen ganz ungeheure; wir kennen Stämme, von denen der millionste Teil eines Kubikzentimeters Mäuse und Kaninchen mit Sicherheit tötet und andere, von denen ein ganzer Kubikzentimeter unschädlich ist; ja derselbe Stamm kann im Verlauf einer kurzen Fortzüchtung im Laboratorium von dem einen zum anderen Extrem schwanken. Im Gegensatz zu anderen Bakterien, bei denen wir stark wirksame Gifte entweder in den Sekretionsprodukten oder in der Leibessubstanz nachweisen können, wirken ja die „Septikämie-Erreger", zu denen die beiden hier in Rede stehenden Kokkenarten in exquisitem Masse gehören, vorzugsweise durch ihre Virulenz deletär, d. h. durch ihre Fähigkeit sich im Blute und in den Organen des Körpers scheinbar schrankenlos zu vermehren. Wenn wir nun annehmen würden, dass durch das Immunserum gerade diejenigen Rezeptoren ausser Funktion gesetzt werden, welche die Virulenz des Pneumo- oder Streptococcus bedingen, so würde das als eine im höchsten Grade zweckmässige Einrichtung erscheinen: Es würde dabei diesen Bakterien die Waffe, mit der sie den Körper bedrohen, ebenso sicher entwunden werden, wie dem Diphtherie- oder dem Tetanusbacillus, dessen Toxin neutralisiert wird.

„In Konsequenz dieser Vorstellung müssten wir erwarten, dass, wenn das Serum speziell an die die Virulenz bedingenden Rezeptoren des Bakteriums gebunden wird, es eben diese Rezeptoren sind, die die Produktion der Immunstoffe bezw. deren Abstossung in die Blutbahn auslösen. Dann müssten also avirulente Kokken unfähig sein, die Immunkörperbildung auszulösen, abgetötete virulente Kokken dagegen (nach dem oben Gesagten) fähig dazu. Diese Annahme scheint mit den bisher bekannten Tatsachen übereinzustimmen. Wie in den früheren Arbeiten des einen von uns mitgeteilt ist, gelingt es sowohl bei Pneumo- als bei Streptokokken durch eine einmalige Injektion der abgetöteten Körpersubstanz von virulenten Kokken eine relativ hohe Immunität zu erzielen. Was dagegen die immunisierende Wirkung avirulenter Kulturen anlangt, so stand damals ein ganz avirulenter Pneumokokkenstamm zur Verfügung, von dem selbst 10,0 ccm lebender Kultur-Kaninchen nicht töteten: Eine Immunität gegen einen virulenten Stamm wurde durch ihn aber nicht erzeugt."

(Eine neuerliche Nachprüfung der Befunde von Neufeld & Rimpau liess Reisch die Angaben über die phagozytosefördernde Wirkung des Antistreptokokkenserums bestätigen, ergab aber auch eine Wachstumshemmung in vitro wie in vivo (erstere sich hauptsächlich in Bildung langer Ketten äussernd); doch scheint sie nicht sehr beträchtlich gewesen zu sein. Denys & Leclef haben übrigens vor zehn Jahren dieselbe Beobachtung gemacht.)

Zusammenfassung.

Immunsera, die ohne bakteriolytische Kraft sind, haben die Fähigkeit (für Pneumo- und Streptokokken nachgewiesen!), die Bakterien, gegen die sie gerichtet sind, phagozytabel zu machen, während sie „Stimuline“, die direkt anreizend auf die Phagozyten wirkten, nicht enthalten.

Diese Fähigkeit, von Denys und Leclef zuerst beobachtet, wurde von Neufeld und Rimpau aufs neue hervorgehoben und besonderen, „bakteriotropen“ Substanzen zugeschrieben.

Die Bakteriotropine sollen ziemlich hitzebeständig sein (Inaktivierungstemperatur über 60°).

Ob sie nicht trotz dieser Angabe mit den Opsoninen Wrights identisch sind, ist weiter zu untersuchen. (Gleich wie Opsonine, lassen sich auch „Tropine“ nicht nur gegen Bakterien, sondern auch gegen andere Zellen [rote Blutkörperchen!] erzeugen [s. Nr. 73].)

Neufeld und Rimpau glauben in den Bakteriotropinen die echten Immunkörper gefunden zu haben, d. h. diejenigen Antikörper, die sich, im Gegensatz zu den bakteriolytischen, gegen diejenigen „Bakterienrezeptoren“ richten, die die Träger der Virulenz sind.

Da diese „Rezeptoren“ begrifflich mit den „Aggressinen“ Bails zusammenfallen, die den Gegenstand des nächsten Kapitels bilden, müssen die Bakteriotropine auch mit den Antiaggressinen eins sein.

Die Bakteriotropin- (wie auch, in der Fassung Hektoens, die Opsonin-) Theorie erscheint somit als die eine Hälfte einer umfassenden Theorie der Infektion und Immunität, von der die andere Hälfte in der Aggressintheorie gegeben ist; diese ist eine Lehre der Infektion, jene der Immunität.

II. Die Aggressintheorie.

Mit noch grösserer Bestimmtheit als die Theorie der Opsonine und Bakteriotropine weist die Aggressintheorie die Ansprüche der Humoralpathologie zurück; sie anerkennt für die angeborene Immunität den zellulären Schutzapparat als den einzig wirksamen; bei der erworbenen spielen Säftebestandteile zwar eine Rolle, aber nur im Dienste der Phagozytose. Wenn man das Beweismaterial vergleicht, das Metschnikoff einerseits, die Verteidiger der Säftebakterizidie andererseits bisher zusammengetragen haben, wird man sich über eine so entschiedene Stellungnahme vielleicht einigermassen wundern.

Bail, der Begründer der Aggressintheorie, ist aber zu seinem Standpunkt nicht auf Grund dieses bekannten Beweismateriales gekommen, sondern durch neue eigene Erfahrungen hindurch. Die eigenartige Kritik der Humoralpathologie bildet einen wesentlichen Bestandteil der Lehre Bails; in der Arbeit, die die Aggressintheorie zuerst ausführlich zu begründen suchte (97), nimmt sie den grösseren Raum ein; in dieser Kritik ist zugleich geschichtlich die Wurzel der Aggressintheorie zu suchen; sie sei daher zunächst besprochen.

I. Bails Kritik der Lehre von der Serumbakterizidie.

Bail stand ursprünglich ganz auf dem Boden der in Deutschland herrschenden Anschauung. Durch seine Studie über „Typhus-Agglutinine und -Präzipitine“ hat er sich sohar ein bedeutendes Verdienst um die Ehrlichsche Theorie erworben. Für unseren Zweck kommt diese Studie nicht weiter in Betracht. Dagegen führt eine Reihe anderer Untersuchungen, die ebenfalls vom Ehrlichs Standpunkt aus unternommen wurden, direkt zur Aggressintheorie, die Untersuchungen über Milzbrand-Immunität.

Schon bald, nachdem Buchner die allgemeine Aufmerksamkeit den bakteriziden Kräften des Blutserums zugewendet hatte, machte Lubarsch auf den Widerspruch aufmerksam, in dem sich das Verhalten bestimmter Sera zu dem neuaufgestellten Gesetz befand; er wies darauf hin, dass gegenüber Milzbrandbazillen das hochempfängliche Kaninchen eine ausgesprochene Serumbakterizidie besass, während der ziemlich widerstandskräftige Hund der Schutzstoffe völlig zu entbehren schien. Es gereicht der Humoralpathologie nicht zur Ehre, dass sie diese Verhältnisse jahrelang einfach auf sich beruhen liess und sich, wo es sich um die Ergründung der Virulenz und ihrer Paralysierung handelte, sich unter Missachtung eines typisch virulenten Bakteriums auf die Resultate versteifte, die an Bakterien von wenig erheblicher

Virulenz gewonnen waren, wie den Trägern des Typhus und insbesondere der Cholera. Zuerst hat sich nach Lubarsch die belgische Schule, der wir so manche schöne, unabhängige Arbeit verdanken, der paradoxen Erscheinung angenommen. Sie zeigte, dass auch die Säfte des Hundes (Blut wie Exsudate) die Keime vernichten, insofern sie mit Leukozyten versetzt sind; sie machten auch die später freilich viel umstrittene Beobachtung, dass im Verlauf der Infektion die Fähigkeit zur Bakterizidie im Serum auftreten kann.

Bail (79) stellte dann fest, dass die betreffenden Flüssigkeiten zunächst sich wie inaktiviertes Blutserum auf verschiedene Weise ergänzen lassen.

Damit war nur eine Seite des Paradoxons einigermassen aufgeklärt; die Empfänglichkeit des Kaninchens bei hoher Bakterizidie der Säfte blieb unbegriffen.

Bail (81, 82, 92—94) und, zunächst unabhängig (80), dann in gemeinsamer Arbeit mit Bail (83—90), Petterson (auch 91) unterzogen endlich die Frage einer umfassenden Bearbeitung.

Petterson (80) bestätigte vorerst für den Hund und fand dann für das ähnlich sich verhaltende Huhn das Vorhandensein eines Schutzkörpers, der durch die Leukozyten desselben Tieres, teilweise auch anders zu einer bakteriziden Substanz ergänzt wird. Nach allem handelt es sich um einen Ambozeptor im Serum, um ein Komplement in den Leukozyten. Die Bedeutung dieses Serumbestandteiles für die Immunität stellte Petterson durch Erzeugung des Antiambozeptors und Verimpfung des Antiserums fest: Diese hatte eine Herabsetzung der Resistenz zur Folge, in vitro Herabsetzung der Aktivierbarkeit.

In seiner ersten Arbeit über den vorliegenden Gegenstand, die sich merkwürdigerweise ausschliesslich mit der Ergänzungsfähigkeit des Hundeserums durch Kaninchenserum, gar nicht mit der Bedeutung der Leukozyten beschäftigt, glaubt auch Bail die Theorie der Säftebakterizidie anwenden zu können für den Fall, dass man die Hauptrolle dem Ambozeptor zuerteile.

Aber bald kommen Bail und Petterson in gemeinsamer Arbeit zum Schluss, dass der Ambozeptorgehalt (gemessen durch Ergänzung mit Kaninchenserum) doch keinen rechten Zusammenhang mit der natürlichen Immunität erkennen lasse (83—88). So zeigte sich bei weiterer Ausdehnung der Versuche, dass z. B. das Serum der sehr empfindlichen Rinder einen geradezu unerschöpflichen Vorrat an Immunkörper besitzt, während das Serum des widerstandsfähigen Schweines leicht zu erschöpfen ist. Die Untersuchung des Kaninchens hat nun zunächst doch auch die Möglichkeit ergeben, den Widerspruch, der in der starken Serum-Bakterizidie bei höchster Emp-

fänglichkeit zu liegen schien, vom Standpunkt Ehrlichs aus zu beheben.

Es ergab sich nämlich die eigentümliche Tatsache, dass Kaninchenzellen, einschliesslich der Leukozyten, das Serum seiner Aktivität berauben; es war nicht einmal nötig, die Organe zu einem feinen Brei zu zerreiben, schon der Zusatz von Organstückchen zum Serum genügte; der Versuch mit Leukozyten und mit Spermatozoen zeigte, dass es sich um eine Wirkung der lebenden Zellen handelte. Die Zellen banden den Ambozeptor, liessen das Komplement intakt. Die Affinität des Ambozeptors zur Körperzelle ist grösser als die zum Bakterium; das bakteriolytische Komplement bleibt frei, weil neben ihm ein anderes, nicht bakteriolytisches Komplement vorhanden ist, das zu dem der Zelle angelagerten Ambozeptor eine stärkere Avidität besitzt. (Wird dies zweite thermolabile Komplement durch Wärme zerstört, so tritt das, in diesem Fall im Gegensatz zu den meisten Komplementen wenig thermolabile bakteriolytische Komplement an seine Stelle).

Auch bei dem gleichfalls hochempfindlichen Schaf und Rind liess sich diese Bindung der Ambozeptoren durch die Organe nachweisen. Man wird nun erwarten, dass sich für unempfängliche Tiere das Fehlen einer solchen Bindung des Ambozeptors durch die Organzellen nachweisen liess. Die Versuche zeigten jedoch, „dass die Organe ebenso wie beim Kaninchen den Immunkörper des Serums absorbiert hatten. Nur ein Organ des Huhnes verhält sich anders, das Knochenmark. Dieses verlieh dem eigenen Serum bakterizide Eigenschaften" (89, S. 103). (Doch soll das Knochenmark diese Eigenschaft nach einer früheren Angabe auch beim hochempfänglichen Rind und Schaf aufweisen). Ausser dem Knochenmark liessen auch die Absorption vermissen, ja zeigten, wie das Knochenmark, eine eigene Fähigkeit der Aktivierung die Leukozyten des Huhnes (S. 104 f.). Das Gesagte gilt nun freilich für die Prüfung des Immunkörpergehaltes durch Ergänzung mit Kaninchenkomplement. Brachte man das Gemisch von Hühnerserum und -Organen mit Hühnerknochenmark als Komplement zusammen, so blieb die Absorption aus und Bakterizidie trat ein; die Aktivierung des Serums durch die Leukozyten ging allerdings durch Organzusatz verloren. Beim Kaninchen waren bisher die Organstücke nur mit dem allerdings an und für sich aktiven Serum zusammengebracht worden; um einen genauen Vergleich zu haben, fügte man jetzt noch Knochenmark und Leukozyten zu; der Zusatz änderte nichts; die Bakterizidie blieb aus. Es scheinen also in der Tat die Befunde doch der humoralen Theorie nach Vornahme einiger Einschränkungen und Zuhilfenahme der Leukozyten als der Komplementlieferanten das Wort zu reden.

„Dennoch" meinen die Autoren, „wäre es voreilig, aus dem entgegengesetzten Verhalten des Kaninchens und Huhnes bei diesen Versuchen einen fundamentalen Unterschied zwischen natürlich empfindlichen und natürlich immunen Tieren ableiten zu wollen. Ein solcher existiert in voller Schärfe nicht, wie dies namentlich Versuche an den so hochempfindlichen Meerschweinchen beweisen" (S. 108). (Der mitgeteilte Meerschweinchenversuch ist allerdings sehr wenig nach irgend einer Richtung hin beweisend).

Ein Unterschied zwischen Kaninchen und Huhn schien den Autoren immerhin festzustehen. „Die mitgeteilten Versuche", heisst es S. 107 für das normale Huhn, „beweisen hinreichend, dass das Zusammentreten des im Serum befindlichen Immunkörpers mit einem im Knochenmark und den Leukozyten befindlichen Komplemente möglich ist und dass die dadurch wirksam gewordene Verbindung beider durch die Anwesenheit von Körperzellen nicht oder nur wenig verhindert wird, Milzbrandbazillen anzugreifen." Eine Vertiefung des Gegensatzes zwischen resistentem und empfänglichem Tier war allerdings wünschenswert. „Weitere Aufschlüsse", sagen die Autoren (90, S. 248), „konnten nur die Untersuchung von Tieren geben, die bereits unter dem Einfluss der Milzbrandinfektion stehen, bei denen also zu erwarten war, dass die nach den mit geteilten Organversuchen mögliche Aktivierung bakterizider Wirkungen bereits erfolgt sei." „Solche Versuche" (S. 251 oben) „erklären das Nichtzustandekommen der Milzbrandinfektion beim Huhn vollständig. Unter dem Einfluss der injizierten Bazillen werden milzbrandtötende Kräfte im Organismus aktiviert, die sonst nicht oder nur andeutungsweise vorhanden sind. Es ist nicht mehr, wie beim normalen Huhne notwendig, Knochenmark, Serum und Organe zu mischen" (würde besser heissen: „zum Gemisch von Organen und Serum Knochenmark beizufügen"), „jedes Organ wirkt meist schon für sich allein, wie die Kontrollen mit in NaCl-Lösung aufgeschwemmten Zellen zeigen, nur mit dem geringen Blutgehalte, der ihnen noch anhaftet. Der ganze Organismus hat eine tiefgreifende Umwandlung erfahren, der ein Weitergreifen der Infektion unmöglich macht. Woher die milzbrandtötenden Eigenschaften des infizierten Hühnerorganismus auf einmal kommen, dürfte mit Sicherheit schwer zu unterscheiden sein. Es spricht nach den Versuchen am normalen Huhne vieles für das Knochenmark als ihre Ursprungsstelle. Von einiger Wichtigkeit scheint aber das in »gewissen« Fällen auffällig starke Abtötungsvermögen der Milz zu sein." Es fügen die Autoren bei: „Ganz unzweideutig deckt sich der Befund dieser Versuche am Huhne mit dem ganz analogen, den Denys und Kaysin gelegentlich beim Hunde

machten, der aber von späteren Untersuchern nicht in gleicher Weise erhoben werden konnte.“ Es wird durch ganz entsprechende Versuche gezeigt, dass beim Kaninchen nach der Infektion keine Änderung eintritt; nur eine Andeutung eines „Abwehrversuches, der auf Grund desselben Mechanismus arbeitet, wie beim Huhn“, ist insofern zu bemerken, als „ein gewisser Einfluss des Knochenmarkes öfter unzweideutig hervortritt“ (S. 253). Die Vermehrung der Bakterien ist in der Milz am stärksten, weil hier der Kontakt des Blutes mit den Zellen besonders innig ist und somit die Absorption des Immunkörpers besonders stark sein muss. Beim Hund sind die Verhältnisse sehr schwankend; es kommen aber Individuen vor, die sich wie das Huhn verhalten (Knochenmark, aber auch die Leukozyten verleihen dem Serum eine Aktivität, die duch Organzusatz nicht aufgehoben wird (S. 257).

Eine besonders enge Anlehnung an die Anschauungsweise Ehrlichs zeigt sich noch in der Annahme, dass das Komplement des Knochenmarks nicht etwa eigens für die Verteidigung gegen den Milzbrand gebildet sei, vielmehr ein normales Produkt darstelle, das für gewöhnlich zusammen mit dem Immunkörper irgendwo im Körper eine unbekannte Verwendung findet. „Nur der Umstand“, lautet der Schluss, „dass die Affinität des durch das Komplement fertig gebildeten Bakteriolysins zum Milzbrandbacillus ungefähr ebensogross ist, wie die zu den Organzellen, ermöglicht die Abtötung der Keime auch im Innern der Organe und scheint geeignet, die Immunität des Huhnes zu erklären“, wie gegenteils die überwiegende Avidität der Körperzellen bei empfänglichen Tieren das Fehlen der Immunität trotz hohen Antikörpergehaltes erklärte.

Die Autoren kommen somit schliesslich doch zu einem Ergebnis, das mit der Ehrlichschen Theorie in vollem Einklang steht, der Leukozyten wird höchstens als einer Komplementquelle gedacht.

Dies ändert sich beim weiteren Studium der erworbenen Immunität.

Zunächst stellt Petterson (91) für die erworbene Immunität des verhältnismässig resistenten Hundes, der zwischen Huhn und Kaninchen ungefähr in der Mitte steht, fest: Die Eigenschaft der Organe, den Immunkörper oder Ambozeptor zu absorbieren, bleibt unverändert; eine Vermehrung des Immunkörpers findet nicht statt. „Es wäre möglich“, meint Petterson, dass die Immunisierung eine Vermehrung des auf Milzbrandbazillen wirkenden Komplementes des Hundes veranlasst. Sehr gross scheint diese Vermehrung jedenfalls nicht zu sein und es kommt mir unwahrscheinlich

vor, dass die durch das Immunisieren erworbene Widerstandsfähigkeit nur darauf beruhen sollte." Bemerkenswert ist, dass sich die Immunität des Hundes durch das Serum nicht übertragen liess, während Kaninchen wie Meerschweinchen durch Hundeleukozyten bis zu einem gewissen Grade geschützt werden konnten. Petterson kommt zum Schluss: „Nach diesen Auslegungen wird es ganz klar, welche bedeutende Rolle den Leukozyten für die Milzbrandimmunität des Hundes zukommt. Die injizierten Bazillen befinden sich zuerst in einer Flüssigkeit, die fast unwirksam ist, da sie eigentlich nur Immunkörper enthält. Durch die chemotaktische Wirkung der Bazillen eilen aber aus dem Knochenmark Leukozyten in die Blutbahn und weiter zu den gefährdeten Stellen. Dadurch wird das für das Entstehen einer Bakterizidie nötige Komplement herbeigeführt. Der Ausgang der Infektion ist von der Grösse der Leukozytose abhängig und der Unterschied zwischen dem normalen und dem immunisierten Tiere scheint darin zu bestehen, dass bei dem letzteren eine weit grössere Menge Leukozyten zu der Infektionsstelle kommen als bei dem ersten. Injiziert man eine recht grosse Menge von Milzbrandbazillen in die Bauchhöhle eines immunisierten Hundes, so entsteht schon innerhalb einer Stunde reichlich trübes, an Leukozyten sehr reiches Exsudat und im Blute haben die weissen Blutkörperchen an Zahl bedeutend zugenommen. Die Bakterien sind meistens schon nach dieser Zeit aufgelöst. Nichtsdestoweniger setzt sich die Zuströmung von Leukozyten noch lange fort und das Tier ist, wie Versuch IV zeigt, imstande, noch bedeutende Mengen von Bakterien zu vernichten. Nach Injektion gleich grosser Menge Bakterien bei einem normalen Hunde entsteht auch ein Exsudat. Dies ist aber viel ärmer an Leukozyten und die Zahl der weissen Blutkörperchen steigt nur sehr mässig im Blute. Die Bazillen verschwinden nicht vollständig im Exsudate, sondern fangen nach einiger Zeit an sich zu vermehren und das Tier geht schliesslich ein. Auch bei immunisierten Hunden kann ein solcher Ausgang vorkommen, wenn die injizierte Bakterienmenge sehr gross ist."

Diese Schilderung könnte aus der Feder Metschnikoffs stammen. Doch setzt sich Petterson nachträglich zu Metschnikoff in Gegensatz (S. 83). Erstens beobachtete er „immer eine extrazelluläre Auflösung." Freilich hat er die Vorbehandlung der Tiere mit Bouilloninjektion, durch die nach Metschnikoff die künstliche Befreiung des Komplementes durch die Phagolyse vermieden werden soll, unterlassen, „da sich das Tier nach diesem Behandeln kaum mehr in normalem Zustande befindet". Zweitens fand er aber auch eine bedeutend stärkere Wirkung der Leukozyten bei Zugabe von Serum (s. S. 72 f.).

Bail macht dann eine kurze Mitteilung über das natürlich immune Huhn, ausführlichere über das künstlich immune Kaninchen. Die wenig bestimmte Ausdrucksweise, auch der Mangel systematischen Vorgehens, der den Überblick über diese Arbeit sehr erschwert, verraten schon die Unsicherheit, die in seinen theoretischen Gesichtspunkten eingetreten ist.

Er findet zunächst nachträglich für das natürlich immune Huhn dieselbe grosse Bedeutung der Leukozyten, wie sie Petterson für den künstlich immunen Hund gefunden hatte: Einige Stunden nach der Infektion, aber auch beim ganz normalen Tier (!), ist das defibrinierte Blut bakterizid, nicht aber das Serum.

Beispiel:

1 ccm	defibriniertes Blut	I	Aussaat 752	nach 4 Std.	0
1 „	Serum	I	„ 620	„ „ „	736
1 „	defibriniertes Blut	II	„ 77	„ „ „	0
1 „	Serum	II	„ 53	„ „ „	728
1 „	defibriniertes Blut	III	„ 92	„ „ „	0
1 „	Serum	III	„ 80	„ „ „	368
1 „	Serum aus defibriniertem Blut durch Zentrifugieren		„ 86	„ „ „	12

Auch für das immunisierte Kaninchen kommt Bail zum Schluss: „Die Zellen sind offenbar das Entscheidende, das Serum das weniger Wichtigere“ (S. 268).

Die Haupttatsachen sind (S. 399):

„Untersucht man die bakteriziden Verhältnisse im Körper immuner und normaler Kaninchen, ... so ergibt sich ein deutlicher Unterschied nicht. Erst wenn die Tiere unter dem Einfluss einer vorhergegangenen Infektion stehen und zwar besonders dann, wenn dieselbe entweder eine sehr schwere war oder seither eine längere Zeit verstrich, werden die Differenzen gut sichtbar. Das Auffälligste ist dabei der gewaltige Unterschied im Bazillengehalte normaler und der aktiv oder passiv geschützten Kaninchen.

Es zeigten ca. 24 Stunden nach der Infektion:

		für aktiv immun. Kaninchen I:	für Kontrolle:
gleiche Teile	Leber	2 Keime	3264
„ „	Milz	0 „	über 10000
„ „	Niere	7 „	8720
„ „	Knochenmark	1 „	1848.

für aktiv immun. Kaninchen II:				für Kontrolle:
gleiche Teile	Leber	1	Keim	9800
„ „	Milz	3	„	—
„ „	Niere	0	„	ca. 12000
„ „	Knochenmark	0	„	6780.
für passiv immun. Kaninchen I:				**für Kontrolle:**
gleiche Teile	Leber	5	Keime	131
„ „	Milz	9	„	1760
„ „	Niere	2	„	74
„ „	Knochenmark	0	„	87.
für passiv immun. Kaninchen II:				**für Kontrolle:**
gleiche Teile	Leber	16	Keime	784
„ „	Milz	27	„	2192
„ „	Niere	6	„	1408
„ „	Knochenmark	5	„	688.“

Aber an diese in der Tat sehr eindeutigen Angaben schliesst Bail die Bemerkung, dass es „sehr auffallend, dass nach so relativ langer Zeit im Körper der immunen Tiere überhaupt noch lebende Bazillen zu finden sind. . . . Es beweist dies nur neuerlich, dass in den Organen eine Serumwirkung analog der in vitro nicht stattfinden kann und weiter, dass auch das . . . hochgradig immune Kaninchen nur langsam mit den Bazillen fertig wird. Das sieht nicht nach bakterizider Immunität aus, erinnert aber an das ganz entsprechende Verhalten beim natürlich immunen Huhne“ (S. 400).

Wie sind nun diese Unterschiede zwischen normalen und immunen Tieren zu erklären?

Eine Vermehrung des Immunkörpers hat die Immunisierung nicht zur Folge (S. 398 f., S. 403 unten). Die Infektion hat ferner bei normalen und immunisierten Tieren in gleicher Weise das Auftreten einer gewissen Bakterizidie im Gemisch von Serum und Knochenmark zur Folge, die auch bei Zufügung anderer Organe bestehen bleibt, d. h. es nähern sich die Verhältnisse denen beim Huhn. Doch ist dies vorübergehend und schwer nachzuweisen (S. 268). Beim immunen Tier besteht „bisweilen auch schon bei blossen Serum-Organgemischen bakterizide Wirkung; dies fällt namentlich auf für die Milz, deren Zellen sonst beim normalen Tiere am allerstärksten die Serumbakterizidie aufheben, was für natürliche Verhältnisse durch die Erscheinung sich ausdrückt, dass in der Milz des infizierten Tieres die Bazillen immer am frühesten und am reichlichsten zur Entwickelung kommen“ (S. 401). „Untersucht man die bakteriziden Verhältnisse in den Organen passiv immuner Kaninchen, so findet man eine Art Mittelstellung zwischen dem Ver-

halten aktiv immuner und normaler Tiere", d. h. Bazillenzahl nach der Infektion ist wie beim aktiv immunen Tier minimal, „hier besteht eigentlich kein Unterschied zwischen aktiver und passiver Immunität"; dagegen „verhalten sich passiv immune Tiere im bakteriziden Versuch mit Serum-Organgemischen ziemlich ebenso wie normale" (S. 402). Schluss: „In Übereinstimmung mit dem, was die Immunkörperbestimmung ergeben hatte, wird auch durch diese Versuche der Charakter des Immunserums als nichtbakterizider bestimmt" (S. 403).

Man sieht, Bail lehnt immer bestimmter die Annahme einer bakteriziden Immunität für den Milzbrand ab. Diese Änderung mag bei oberflächlicher Betrachtung als eine allmähliche, von der Beweisführung Schritt für Schritt bedingte erscheinen. In Wirklichkeit ist sie es, glaube ich, nicht.

Am Ende der Abhandlung, die der zuletzt referierten vorausgeht, ist, wie wir sehen, die subjektive Übereinstimmung mit der Ehrlichschen Theorie der bakteriziden Immunität noch eine vollkommene. So wird denn Bail auch in dem letzten zusammenfassenden Bericht über Milzbrandimmunität im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (Bd. IV, 2) von Sobernheim, der offenbar die letzten Arbeiten nicht mehr berücksichtigen konnte, in dem Sinne zitiert, dass seine Anschauungen vielleicht doch noch die Auffassung der Milzbrandimmunität als einer bakteriziden ermöglichen könnten. In der Arbeit nun über die künstliche Immunität des Kaninchens ist auf einmal von Anfang an eine Verrückung des Standpunktes zu bemerken.

Während ursprünglich die Entdeckung der Ambozeptorenabsorption durch die Körperzellen der Theorie der bakteriziden Immunität geradezu zum Rettungsanker wurde, hat man jetzt den Eindruck, als ob Bail diese Tatsache der Immunkörperbindung mit einer Bakterizidie der Körpersäfte unvereinbar scheine. In den früheren Arbeiten war es angeblich gelungen, nicht nur die Verhältnisse beim Kaninchen, sondern auch die bei wenig empfänglichen Tieren mit der Theorie in Einklang zu bringen. Jetzt schliesst sich an einen kurzen Eingang mit Bemerkungen über die Ambozeptorenabsorption durch Organzellen auch bei anderen Infektionen gleich der Satz an (S. 267): „In Wirklichkeit kommt für die Milzbrandinfektion beim Kaninchen aller Wahrscheinlichkeit nach der leukozytäre Apparat als wesentlicher Teil des Abwehrmechanismus in Betracht", und es wird beigefügt: „genau so wie beim natürlich immunen Huhne und beim künstlich immunisierten Hunde". Nun hatte aber die Rechnung doch beim natürlich immunen Huhne gestimmt. Beim künstlich immunisierten Hund war Petterson allerdings dazu gekommen, den bakteriziden Charakter der Immunität zu

bezweifeln und die Leukozyten in den Vordergrund zu stellen. Sich aber nach den Angaben von Pettersson eine klare Vorstellung davon zu machen, was denn nun eigentlich das Wesen der Immunität sei, war unmöglich. Hätte man es versuchen wollen, so hätte man nur zur Anerkennung der Bakterizidie nach der üblichen Vorstellungsweise gelangen können; denn die Leukozyten hatten das Serum nötig und die Auflösung der Bakterien fand ausserhalb der Zellen statt.

Ebenso unklar, wie bei Petterson, bleibt nun aber die vorwiegende Rolle des „leukozytären Apparates" bei Bail; die einzige Äusserung, die man als Erläuterung auffassen kann, ist die, dass bei der Infektion „eine deutliche bakterizide Wirkung des Knochenmarkes" auftritt. Wir bleiben also auch hier im Bann der früheren Vorstellungen. Man erhält den Eindruck, als ob Bail des Versuches, die Tatsachen mit der alten Theorie zu versöhnen, etwas müde geworden wäre und als ob seine Gedanken schon auf andere Wege abgeschweift seien, ohne doch für eine offene, klare Abdikation reif zu sein.

In der Tat spielt die Aggressintheorie in die Arbeit, von der die Rede ist, unverkennbar hinein. Schon in der voraufgehenden Arbeit finden wir, ganz ohne inneren Zusammenhang mit dem übrigen, eine Angabe, die uns zeigt, dass Bail sich mit den Exsudaten beschäftigte, die später als „natürliche Aggressine" eine so grosse Rolle spielen sollten. Bail stellt dort im Text bloss den Mangel an Immunkörpern und den hohen Gehalt an Komplementen in diesen Exsudaten fest; er fügte aber schon bei der Korrektur bei: „Die auch in anderer Beziehung merkwürdigen Eigenschaften des Ödems werden den Inhalt eines in Kürze fertigzustellenden X. Abschnittes (wir befinden uns dort im VIII., der zuletzt besprochene ist der IX.) dieser Untersuchungen bilden." Dass nun diese entdeckten Eigenschaften in keinem Zusammenhang mit den vorher studierten waren, vielmehr als etwas Neues, „Merkwürdiges" erscheinen, erklärt auch den Mangel an innerem Anschluss, der sich in den letzten Mitteilungen fühlbar macht.

Wir können uns bei gründlicher Prüfung der Verhältnisse nicht verhehlen, dass die neue Anschauungsweise Bails sich nicht kontinuierlich aus der früheren herausentwickelt, dass der ursprüngliche Versuch, die scheinbar paradoxen Verhältnisse der Milzbrandimmunität vom Standpunkt der alten Theorie aus zu erklären, ziemlich unvermittelt erlahmte und einem neuen Platz machte, von dem zwar die tatsächliche Basis eine Frucht der früheren Arbeit, nicht aber — und dieser Erkenntnis werdon wir uns später erinnern — eigentlich logisch notwendig war, sondern einer neuen, streng genommen zufälligen Entdeckung ihre Entstehung verdankte. Wir werden später sehen, dass Bail selbst

nachträglich das Bedürfnis empfindet, sich mit der Humoralpathologie noch einmal auseinanderzusetzen, um endgültig von ihr loszukommen.

Alles sehen wir also plötzlich auf eine neue Auffassung hindrängen. Halten wir uns aber mit der Untersuchung, inwiefern Bails Abkehr von der alten begründet oder inwiefern sie verfrüht war, nicht weiter auf und wenden wir dieser nunmehr unsere Aufmerksamkeit zu.

Wir haben schon der Exsudate gedacht, in denen Bail nach einer frühzeitigen Ankündigung „merkwürdige" Eigenschaften entdeckt hatte. Schon auf der vierten Seite der Abhandlung X, in der Bail sich von der alten Theorie abwendet, erfahren wir, dass es mit dem sterilisierten subkutanen Ödem an Milzbrand gefallener Kaninchen gelingt, andere Kaninchen sicher und gefahrlos zu immunisieren. Wie Bail dazu kam, diese Immunisierung zu versuchen, erfahren wir nicht. Es ist mir auch aus den späteren Arbeiten nicht klar geworden, ob diese Versuche die Konsequenz der Theorie gewesen sind, oder die Theorie der Schluss aus diesen Versuchen.

Schon 2—5 ccm solchen Ödems verleihen „andauernden ausgiebigen Schutz gegen Impfung mit virulentem Milzbrand". „Noch leichter", erfahren wir weiter, „scheint diese Art der Immunisierung bei Schafen zu gehen, während sie bei Mäusen und noch mehr bei dem empfindlichsten Tiere, dem Meerschweinchen, grosse Vorsicht erfordert" (S. 270 oben).

Das Serum von mittelst Ödem immunisierten Tieren zeigte „ausgesprochenen Schutzwert, der so hoch geht, dass das Serum der bisher bestimmunisierten Kaninchen, schon in Bruchteilen eines Kubikzentimeters eingespritzt, normale Kaninchen vor der subkutanen Infektion mit rund 1000 Bazillen zu schützen vermag."

Das Serum präzipitierte Ödem; ein Zusammenhang zwischen Stärke der Präzipitation und Schutzwert schien nicht zu bestehen. Agglutination erzeugt das Serum nicht. Bei Tieren, deren Serum ohne Immunkörper ist, tritt ein Immunkörper auch bei der Immunisierung nicht auf (Schaf, S. 272).

Diese Entdeckung wäre allerdings entscheidend; doch hätte man nach den früheren Erfahrungen nicht nur mit Kaninchen-Serum, sondern auch mit Kaninchen-Leukozyten und -Knochenmark den Nachweis des Immunkörpers versuchen müssen; denn nur durch diese Art der Ergänzung war es früher gelungen, die gesuchte Bakterizidie zu finden. Beim Kaninchen, für das derartige Ergänzungsversuche vorliegen, war die Bakterizidie der Mischung Serum + Knochenmark auch tatsächlich nachzuweisen, wie oben mitgeteilt.

Doch sehen wir uns weiter nach den Folgerungen um, zu denen Bail gelangt. Diese stellen nichts Geringeres dar als eine unverkennbare Vorstufe der Aggressintheorie.

Dieser geht nur eine ganz kurze Erwägung des Gedankens vorauf, ob es sich beim Milzbrand nicht um eine antitoxische Immunität handeln könnte. Bail meint, dieser Gedanke lasse sich „nicht mit gleicher Sicherheit abweisen wie der an die bakterizide Immunität". „Immerhin ist" — ich zitiere wörtlich, weil die Stelle in verschiedener Hinsicht charakteristisch ist — „eine antitoxische Wirkung aus zwei Gründen nicht wahrscheinlich: 1. Hat das zur Immunisierung benutzte Ödem nichts von Giftwirkung an sich. Kleine Kaninchen vertragen selbst 10 ccm ohne irgendwelche Krankheitszeichen. Auch sonst hat ja bekanntlich das Suchen nach dem Milzbrandgifte bisher zu keinem Resultate geführt." (Diese beiden Behauptungen können, wie wir später sehen werden, nicht mehr aufrecht erhalten werden.) „2. Würde das Gift erst innerhalb des tierischen Körpers erzeugt, so müsste dem doch eine Vermehrung der eingespritzten Bazillen voraufgehen; dass sie in 1/4 oder 1/2 ccm Bouillonkultur Bazillen es schon an sich enthalten, kann man sich wohl kaum vorstellen; setzt doch der Nachweis intrazellulärer Gifte verhältnismässig ungeheure Bazillenmengen voraus."

So entsteht die

II. Erste Fassung und erste Begründung der Aggressintheorie.

Seite 404, am Schluss der X. Mitteilung, entwickelt Bail folgende Gedanken:

„Die Versuche zeigen, dass das Charakteristikum der Milzbrandimmunität darin besteht, dass eine Vermehrung der eingespritzten Bazillen ausbleibt und diese von den normalen keimfeindlichen Elementen, unter denen die Zellen des leukozytären Apparates voranstehen, vernichtet werden.

Da die eingehenden Versuche das Vorhandensein eines bakteriziden Abwehrmechanismus selbst beim empfindlichsten Tiere, dem Meerschweinchen, erwiesen haben, so entsteht die Frage, wieso denn die Infektion eines Tieres durch einen einzigen oder sehr wenige Bazillen überhaupt möglich ist. Denn mag dieser Abwehrvorgang auch noch so rudimentär ausgebildet sein, einige Hundert Bazillen muss er im bakteriziden Plattenversuche doch vernichten oder hemmen, um überhaupt bemerklich zu werden. Dass aber Ähnliches, mindestens eine Hemmung, auch im Tierkörper vorhanden sein muss, beweist die Erscheinung, dass eine Keimzahlbestimmung in den Organen kurze Zeit (bis 6 Stunden) nach der Infektion eine erhebliche Bazillenvermehrung nicht erkennen lässt. Soll sie später erfolgen, so müssen die Bazillen die Fähigkeit haben, die Abwehrkräfte des Organismus lahmzulegen. Nach der üblichen Vorstellungsweise denkt man sich das am leichtesten als Abson-

derung eines Stoffes mit dieser Wirkung seitens der Bakterien. Eine ähnliche Vorstellung hatte bereits vor längerer Zeit, hauptsächlich auf Grund theoretischer Erwägungen, Kruse geäussert und die hypothetischen Abwehrstoffe als Lysine bezeichnet. Solche Lysine sind zum Teil schon bekannt und haben sicher eine hohe Bedeutung, wie z. B. das Leukozidin van de Veldes und die negativ chemotaktischen Stoffwechselprodukte vieler pathogenen Mikroorganismen.

Vermag ein Milzbrandbacillus Lysin zu bilden, so hält er dadurch die normalen Schutzvorrichtungen des Körpers von sich ab, vermag sich zu vermehren und auszubreiten und schliesslich seinen Wirt durch Giftbildung oder sonst auf eine Weise zu töten. Das wird besonders leicht an Orten sein können, die für eine Entfaltung bakterizider Wirkungen nicht günstig sind, z. B. im subkutanen Gewebe.

Ein Milzbrandbacillus, dem die Lysinbildung fehlt oder bei dem sie unwirksam gemacht wird, fällt der normalen Körperbakterizidie langsam zum Opfer, so wie ein nicht pathogener Bacillus anthracoides oder ein Heubacillus.

Enthielte nun das Ödem milzbrandiger Kaninchen das fragliche Lysin, so würde Vorbehandlung eines Kaninchens mit solchen Ödemmassen ein Antilysin erzeugen. Im Körper eines Tieres, das solches von Natur aus oder durch Immunisierung enthält, oder dem es auf dem Wege passiver Immunisierung zugeführt wird, vermag der Milzbrandbacillus sich nicht zu vermehren und fällt daher den langsam wirkenden bakteriziden Vorrichtungen, genau so wie ein unschädlicher Heubacillus, zum Opfer." —

Die ersten Experimente, durch die Bail seine Ideen zu stützen sucht, können allerdings mindestens ebensogut gegen als für die neue Theorie verwendet werden.

Es soll das „Lysin" in den Organzellen eines infizierten Körpers nachgewiesen werden dadurch, dass man die Organe auf ein bakterizides Medium einwirken lässt; sie müssen die Bakterizidie mehr oder minder hindern.

Eigentümlicherweise wählt Bail als bakterizides Medium gerade infektiöses Exsudat, das er später als Hauptquelle des Lysins benutzt. Als Lysinquelle wurden benutzt die Organe desselben Kaninchens, sowie infektiöses Ödem eines zweiten.

Nun zeigten freilich die Organe eine leichte Hemmung, und es konnte diese Hemmung sogar durch Immunserum wieder aufgehoben werden. Aber „es stehen den gelungenen Versuchen auch negative gegenüber"; dann gab vor allem auch „das Kaninchenödem,

das immunisatorisch so ausgezeichnet wirkte, meist schlechte lytische Effekte".

Die letzte Mitteilung Bails über Milzbrand berichtet im wesentlichen über die ersten Versuche einer praktischen Verwertung des neuen Immunisierungsverfahrens. Theoretisch bemerkenswert sind nur einige Auslassungen, zu denen der Übergang von der Immunisierung mit heterologem zu der mit homologem Ödem Veranlassung gibt (die Schafe wurden erst mit Kaninchen-, erst später mit Schafödem immunisiert!). Seite 274 bemerkt Bail zum Unterschied heterologer und homologer Immunisierung:

„Es ist nach Erfahrungen der letzten Jahre immer wahrscheinlicher geworden, dass hier ein vielleicht noch nicht genug beobachteter, aber sehr wichtiger Teil der Immunitätsforschung vorliegt. Es sei hier nur kurz auf die Untersuchungen von Wood und Grassberger und von Schattenfroh, Toxine betreffend, sowie auf die Erklärungsversuche hingewiesen, die Ehrlich und seine Schule für die bessere Schutzwirkung gleichartiger (homologer) bakterizider Immunsera gab. Scheinbar nur ganz lose zusammenhängend, deuten solche Beobachtungen doch auf einen tieferen, im einzelnen erst zu erforschenden Zusammenhang, auf „ein geheimes Gesetz" hin.

„Dies gilt offenbar auch für die Milzbrandimmunität. Es gelingt nur sehr schwer, Meerschweinchen mit Kaninchenödem zu immunisieren und auch dann nur gegen leichtere Infektionen. Viel leichter geht das, wenn man Ödem oder Peritonealexsudat milzbrandiger Meerschweinchen benutzt. Auch ist die Schutzwirkung des Serums eines Kaninchens, das mit Meerschweinchenödem behandelt ist, für Meerschweinchen entschieden höher, als wenn das Serumtier mit Kaninchenödem immunisiert war. Dieses Ergebnis steht fest, obwohl die bezüglichen Versuche noch nicht abgeschlossen sind, was bei der unglaublichen Empfindlichkeit der Meerschweinchen gegen Milzbrand leicht erklärlich ist.

„Eine „Lysintheorie" der Milzbrandimmunität kann sich, vorläufig wenigstens, leicht mit dieser Tatsache abfinden. Denn es ist klar, dass der Abwehrstoff, den der Bacillus, als Stoffwechselprodukt etwa, wie der Tetanusbacillus sein Gift, ausscheidet, von den Schutzvorrichtungen abhängen muss, die er im Tierkörper zu überwinden hat. In vielen Punkten übereinstimmend, kann in anderen das Milzbrandlysin aus dem Kaninchen von dem aus dem Leibe eines Schafes abweichen. Gerade letztere können aber für die Immunisierung damit bedeutungsvoll werden."

Endlich ist noch eine Stelle auf S. 278 zu erwähnen, wonach „der Lysintheorie gemäss im ganzen der Krankheit erlegenen Körper Lysin

vorhanden sein muss, wenngleich dieses an der ersten Ansiedelungsstelle und überhaupt dort, wo ein besonderer Widerstand der Schutzvorrichtungen vorliegt, der Menge nach stärker ausgebildet sein wird."

Soweit ist, wie man sieht, eigentlich — wenn wir von den ungenügenden Versuchen über Neutralisation der Bakterizidie durch die Lysine absehen — erst ein einziger tatsächlicher Anhaltspunkt für die neue Theorie vorhanden: die neue, eigentümliche Art von Immunität.

Die Art und Weise, wie die Lysine bei der Infektion wirken, bleibt noch ganz im Dunkeln. Bail braucht noch immer ganz allgemein gehaltene Wendungen, wie „Lahmlegen der Schutzkräfte" und ähnliche; höchstens werden als Hauptschutz hier und dort die Leukozyten genannt; aber weder der Modus der Leukozytenschutzwirkung, noch der der Neutralisation dieser Schutzwirkung durch die Leukozyten wird irgendwie präzisiert. Das Wort Phagozytose kommt bis hierher nicht vor.

Nur in einer Anmerkung sind die wichtigen Beobachtungen über direkte Lysinwirkung angekündigt, die bald als wesentliche Stützen für die neue Theorie neben die Erfahrungen bei der Immunisierung treten sollten (S. 279). Es sind das Beobachtungen, die hauptsächlich an Typhus gewonnen worden waren, und zwar folgende:

1. Nicht tödliche (wenn auch nicht beliebig kleine) Mengen von Bazillen werden in Verbindung mit dem an sich unschädlichen Lysin tödlich. Wir nennen diesen Versuch künftig den I. Bailschen Grundversuch.

2. Bei Anwendung tödlicher Bakterienmengen ändert sich unter dem Einfluss des Lysins der Sektionsbefund, namentlich die Zellverhältnisse beim intraperitoneal infizierten Meerschweinchen.

3. Das Lysin vermag in Verbindung mit Bazillen die durch Einspritzung eines bakteriziden Immunserums verliehene Immunität zu brechen.

Damit ist die Aggressintheorie ihrem Inhalt nach gegeben bis auf einen Punkt: die genauere Fassung der Schutzkräfte und ihrer Paralysierung.

Diese bringen nun die folgenden Untersuchungen Bails zunächst über Tuberkulose (107—110), dann besonders die grosse Arbeit über Typhus und Cholera-Immunität (97).

Die letztere setzt mit einer gründlichen Untersuchung der Bakterizidie der Körpersäfte ein, unter Benützung der Erfahrungen, die beim Milzbrand gefunden worden waren.

Es wurde zunächst festgestellt, dass auch hier, wo von jeher die Verhältnisse für die Theorie der „bakteriziden Immunität“ am günstigsten zu liegen schienen, eine Abtötung der Keime in den Säften unter natürlichen Verhältnissen nicht zustande kommt.

Ein erster Abschnitt stellt fest, dass in den Organen die Wirkung der bakteriziden Stoffe gegenüber Typhus nnd Cholera ebensowenig zur Geltung kommt wie im Kaninchenorganismus bei der Milzbrandinfektion.

Ein zweiter Abschnitt zeigt, dass der Pfeiffersche Versuch, die Hauptstütze der Humoralpathologen, nur unnatürliche Verhältnisse zur Anschauung bringt, und führt zur Annahme der Metschnikoffschen Ansichten über den Mechanismus der Bakterienvernichtung:

„Dass Choleravibrionen oder Typhusbazillen in der Bauchhöhle übertragen immuner Meerschweinchen aufgelöst werden, kann jeder jeden Tag unmittelbar sehen und nichts ist natürlicher als das Überleben der Tiere und ihre Immunität auf diese Auflösung ursächlich zurückzuführen. Wenn es demgegenüber auch nur ein einziges Mal gelingt, zu zeigen, dass das Pfeiffersche Phänomen, d. h. die in kurzer Zeit ausserhalb von Zellen erfolgende Bakterienvernichtung ausbleibt und dass das Tier dennoch weiterlebt, so beweist dies auf das Sicherste, dass die Bakteriolyse nicht die Ursache der Immunität ist oder wenigstens nicht die einzige.

„Nicht minder wichtig ist ein anderer, vom entgegengesetzten Standpunkte ausgehender Beweis gegen den Pfeifferschen Versuch, der im folgenden geführt werden soll. Wenn es durch irgend eine Versuchsanordnung gelingt, übertragen immunisierte Tiere mit verhältnismässig geringen Bazillenmengen, die sonst unter dem Einflusse des Serums schadlos vertragen werden, zu töten, obwohl die Auflösung ausserhalb der Zellen vollständig erfolgt oder neben der Bazillenvermehrung andauernd aufzufindenist, so kann die Einführung des bakteriolytischen Immunserums kein wahres Immunserum, keine wahre Immunität hervorgebracht haben.“ (Dass dies Argument nicht zulässig ist, werden wir unten erörtern.)

„Dazu kommt dann noch ein dritter Beweis, der zu dem gleichen Schlusse führt wie der zweite, der sich aber bisher nur für den Typhusbacillus, nicht für den Choleravibrio hat führen lassen. Er besteht darin, dass bei geeigneter Versuchsanordnung die Bakterienauflösung trotz reichlichster Serummengen ausbleibt und auch durch nichts anderes ersetzt wird. Das Immunserum gibt keinen Schutz.

„Gelingen diese Beweise, so ist der Pfeiffersche Versuch nicht widerlegt: etwas, was jeden Augenblick gesehen werden kann, ist nicht zu widerlegen. Aber er wird dann zu deuten sein als das, was er wirklich ist, nämlich eine in den Tierkörper verlegte und hier durch be-

sondere Umstände, wie im Blute von Choleratieren ermöglichte Reagenzglaserscheinung. Erst dann wird die Beantwortung der Frage möglich sein, ob er in einer ursächlichen Beziehung zur Immunität steht und in welcher und ob hier nicht nur eine scheinbare Immunität vorliegt, so etwa wie man von Scheinimmunität sprechen müsste, wenn gleichzeitig mit den Bazillen ein chemisches Mittel eingespritzt werden könnte, das sie abtötet, ohne den Tierkörper sonst zu schädigen.

„Einer der wichtigsten Punkte bei diesen Versuchen ist das Verhalten der Leukozyten und ihrer Phagozytose, die namentlich bei der leichteren Infektion eine grosse Rolle spielt. Besonders in den Eiterflocken und Auflagerungen findet man oft nicht eine der am häufigsten vorhandenen grossen polynukleären Zellen, die nicht als Fresszelle wirken würde. Die in Leukozyten aufgenommenen Bakterien sind beim toten Tiere nur in der Minderzahl noch als solche zu erkennen, vielmehr sind in verschiedener Weise gequollen, der grösste Teil ist zu den ausgesprochenen Körnchen wie im Pfeifferschen Versuch umgewandelt, was wohl für Typhusbazillen als für Vibrionen gilt. Wenn auch die Bauchhöhlenflüssigkeit grosse polynukleäre Zellen reichlich enthält, so macht es, namentlich bei Typhus, einen tiefen Eindruck, zu sehen, wie nur innerhalb der Zellen die Körnchenbildung vorliegt, während ausserhalb, dicht gedrängt, völlig normale Bazillen liegen. Daran ändert auch die Karbolfuchsinlösung Radziewskys nicht viel, denn beim toten Tiere sind Quellungen etc. an freien Bazillen nicht mehr viel zu sehen. Anders ist dies im Eiter des Leberrandes. Hier sieht man oft schon mit gewöhnlicher Löfflerblaufärbung, die am besten bis auf 1/2 Stunde ausgedehnt und warm durchgeführt wird, zahlreiche freie, zwischen den Zellen liegende Bakterien in verschiedensten Entartungsformen, der Mehrzahl nach als die bekannten Körnchen. Die mikroskopische Untersuchung solcher jeden Augenblick zu erzeugender Verhältnisse führt fast allein schon zu der Überzeugung, dass es die Zellen sind, welche bis zum letzten Augenblicke sich der Vermehrung der Bazillen durch ihre Aufnahmsfähigkeit und eigene Verdauungskraft entgegenzustellen versuchen und dass sie wenigstens in den eiterigen Auflagerungen durch eine Art Ausscheidung ihrer Verdauungssäfte auch freie Bazillen zur Entartung bringen."

Seite 327 fährt Bail fort:

„Am noch lebenden Tiere verfolgt, konnten die Ergebnisse Radziewskys durchaus bestätigt werden; schon in den ersten Stunden nach der Infektion, wo von einer Zellwirkung aus Mangel an Zellen noch nicht die Rede sein konnte, fanden sich, bei Typhus weniger, bei Cholera reichlicher Entartungserscheinungen der verschiedenen von Radziewsky beschriebenen Formen vor. Aber niemals erreichten die-

selben eine besondere Ausdehnung gegenüber der Zahl der normal bleibenden und sich sofort vermehrenden Bazillen und vollends konnte nie der Eindruck gewonnen werden, dass es etwa diese ausserhalb der Zellen entstandenen Entartungsformen seien, welche nachträglich von Leukozyten aufgenommen würden, so dass nach einem bekannten Worte die weissen Blutkörperchen nichts anderes wie Totengräber für auf andere Weise zerstörte Bakterien wären. Namentlich bei Typhus können die von Radziewsky beschriebenen Erscheinungen auch bei genauester Einhaltung seiner Färbungsweise so schwach entwickelt seien, dass man ihnen schwerlich eine besondere Bedeutung beilegen kann; reichlicher treten sie bei Choleravibrionen auf, im ganzen bleibt aber, soweit eigene Erfahrungen reichen, der Satz aufrecht, dass Zerstörungen von Bazillen ausserhalb der Zellen nur im bakteriolytisch immunen Tiere in bedeutungsvollem Umfange beobachtet werden können. Für das normale Tier hingegen weist der Wechsel des Zellbefundes und der Phagozytose mit der Schwere der Infektion, die erhöhte Resistenz mit erhöhter Leukozytenzahl und stärkster Phagozytose, endlich der unmittelbare Eindruck bei einfacher mikroskopischer Betrachtung auf die grosse Bedeutung der Zellen als Schutzvorrichtungen des Körpers hin, und das, was man von Leukozytenwirkung sehen kann, ist eben immer nur Phagozytose."

Von grosser Bedeutung sind dann noch folgende Ausführungen:

Nach der Skizzierung der Pasteurschen Immunisierungsmethode (mit abgeschwächten lebenden Bakterien) gegen Septikämieerreger sagt Bail (S. 372):

„Der zweite Weg einer erfolgreichen Immunisierung besteht darin, dass man die aggressiven Eigenschaften eines Bacillus von ihm getrennt zu erhalten versucht und den Tieren beibringt. Der Unterschied gegen die Pasteursche Methode liegt nur in der Art, nicht im Wesen des Vorgehens. Die Milzbrandimmunisierung mittelst Ödems, die Immunisierung gegen Hühnercholera von Weil sind Beispiele derartiger „Aggressinimmunität" gegen echte Parasiten. Es kann schliesslich auch gelingen, die antiaggressiven Eigenschaften eines Tieres mit seinem Serum auf ein zweites zu übertragen, was sowohl nach Vorbehandlung der Tiere auf die erste Art (Sobernheim) wie auch die zweite möglich ist.

„Dieselben Erwägungen gelten im ganzen auch für die Immunisierung gegen Halbparasiten, wie Typhus und Cholera u. a. Nur ist hier ausser den aus dem Begriffe selbst hervorgehenden Besonderheiten noch ein Punkt zu berücksichtigen. Es ist ausserordentlich merkwürdig, dass bei den bisher in dieser Hinsicht untersuchten echten Parasiten, dem Milzbrand und der Hühnercholera, Gifte gar keine Rolle zu spielen scheinen und nicht zu finden sind. Das wird vielleicht als weiteres gemeinsames Merkmal für alle echten Parasiten angeführt werden müssen,

da sie ja nicht zahlreich sind und in zwei so verschiedenen Vertretern genau übereinstimmen. Im Gegensatze dazu tritt bei den Halbsaprophyten die Giftwirkung vielleicht immer, wenn auch in verschiedenem Grade, hervor, sei es, dass es sich um gelöste Gifte handelt, wie bei Diphtherie, Tetanus und Ruhr (Kikuchi), sei es, dass die Bazillen selbst giftig sind. Die Vergiftung kann dabei das Bild der Infektion so vollständig beherrschen, dass auch die Immunisierung nur gegen das Toxin gerichtet wird. Es ist der Hervorhebung wert, dass bei Aggressinimmunisierung ohne jede Giftbeteiligung, wie bei den antitoxischen mit herrschender Giftwirkung die Bazillen selbst, als etwas zwar Notwendiges, aber nicht für die Sache Wesentliches ausser acht gelassen werden können. Wird aber bei Halbparasiten, namentlich Typhus und Cholera, die einmal erzeugte Krankheit hauptsächlich als Vergiftung aufgefasst, wie dies allgemein geschieht, so würde auch die Immunität gegen die Krankheit, wenn nicht ganz, so doch zum Teil antitoxisch sein. Kein geringerer als Pfeiffer selbst hat aber das Fehlen der Antitoxität immer wieder für die bakterizide Immunität hervorgehoben. Wenn dann dieser Immunität auch ein antiaggressiver Bestandteil fehlt, jener Bestandteil, der erst die Unmöglichkeit der Krankheitsentstehung bedingt, so kann es sich wirklich nur um eine scheinbare Immunität, die gegen den Krankheitserreger, aber nicht gegen die Krankheit selbst gerichtet ist, handeln.

„Beides muss streng auseinander gehalten werden, was, wie die folgende Darstellung zeigt, möglich ist. Als Beispiel sei die fast allgemein übliche Art angeführt, wie ein Kaninchen gegen Cholera behandelt wird, um bakterizide Immunität und ein bakterizides Serum zu bekommen. Dabei soll zunächst die Anwendung lebender Vibrionen berücksichtigt werden. Um Abmagerungen durch Abszessbildung oder Verluste durch Darmverwachsung u. dergl. zu vermeiden, schliesst man bekanntlich die Einführung der Vibrionen unter die Haut oder in die Bauchhöhle aus und wählt die in die Blutbahn. Erfahrungsgemäss muss man mit verhältnismässig kleinen Vibrionenmengen beginnen, wenn man nicht gleich zu Anfang grosse Verluste beklagen will. Was mit den Vibrionen geschieht, lehren die früher angeführten Versuche. Binnen kürzester Zeit sind sie im Blute vernichtet, ohne auch nur in die Organe übertreten zu können. Wirklich cholerakrank wird das Tier nicht: die eingespritzten Vibrionen verhalten sich zum normalen Tiere wie reine Saprophyten, infolge ihrer geringen Zahl unfähig, auch nur einen Teil jener Aggressivität aufzubringen, die nötig wäre, sich im Körper halten zu können. Steigt nun die bakterizide Serumkraft des Kaninchens an (wie das geschieht ist für die zu erörternde Frage nebensächlich), so ist das Tier kein normales mehr.

„Eine in die Blutbahn eingeführte Vibrionenmenge, die vielleicht schon für ein unbehandeltes Kaninchen genug Aggressivität aufbringen könnte, um Halbparasiten zu sein, ist für dieses Tier noch in der Verfassung des reinen Saprophytismus und verschwindet schnellstens, so wie die früheren aus dem Blute, ohne etwas anderes als gesteigerte Bakterizidie hervorbringen zu können. So geht das fort, bis schliesslich eine weitere Steigerung der Vibrionenmenge infolge von Vergiftungserscheinungen unmöglich wird. Was dabei ausser der Bakterizidie höchstens noch entstehen kann, ist eine geringe Antitoxizität, die wahrscheinlich keinem Choleraserum ganz fehlt, da die Giftigkeit der Vibrionen höher sein dürfte, als sich aus Versuchen mit abgetöteten ergibt. Es braucht nur wenig an diesem Gedankengange geändert zu werden, um sich auch die Immunisierung mit toten Vibrionen, die von der Bauchhöhle bei Meerschweinchen aus usw. in gleicher Weise zu erklären. Cholerakrank sind alle solchen Tiere nie gewesen, denn die Vibrionen, die sie erhielten, waren für sie nie etwas anderes als Saprophyten, die bestenfalls giftig wirken konnten: der Krankheitserreger wurde als solcher nie in den Körper gebracht. Deshalb entwickelte sich auch nur jene Bakterizidie, die mehr oder minder leicht von jedem Bacillus hervorgebracht werden kann, selbst dann wenn er wegen seiner Temperaturanforderungen gar nicht im Tierkörper haften kann; nur auflösen muss ihn der Organismus von vornherein können, damit nicht wie bei den Hefen, alle Arbeit den Leukozyten allein überlassen bleibt (Schattenfroh, Malvoz u. a.). Derartige Verhältnisse sind gemeint, wenn der Satz noch einmal betont wird, dass Immunität gegen Krankheitserreger (sc. die nie als solche eingespritzt werden) nicht Immunität gegen Krankheit bedeutet.

„Die Tatsache, dass man mit völlig avirulent gewordenen Cholerakulturen, die also reine Saprophyten sind, noch bakterizide Immunität und bakteriolytische Sera erhalten kann, ist bei dieser Erklärungsweise sofort verständlich.

„Es lässt sich aber auch zeigen, dass echte Parasiten, wie der Milzbrandbacillus, sich ähnlich wie etwa Typhusbazillen verhalten können. Bekanntlich besitzen Sera von hohem Schutzwerte, wie das Sobernheimsche und das durch Vorbehandlung von Tieren mit Milzbrandödem erzeugte, keine agglutinierenden und bakteriziden Fähigkeiten. Behandelt man aber Kaninchen und grössere Meerschweinchen längere Zeit mit bei 42° gewachsenen und dann vorsichtig abgetöteten Milzbrandagarkulturen intravenös oder intraperitoneal, so liefern die Tiere Sera, welche ganz deutlich, wenn auch nicht sehr stark agglutinieren (bei Kaninchen bis zur Verdünnung 1 : 500). Überdies ist der Immunkörpergehalt im Reagenzglasversuch um das ungefähr Dreifache gestiegen. Schutzwert hatte ein solches Serum für Kaninchen, selbst bei gleich-

zeitiger Einspritzung mit Bazillen, keinen und das blutliefernde Tier selbst erlag einer Einführung von weniger als 1000 Bazillen unter die Haut in drei Tagen.

„Wenn daher Carini gegen Sobernheim die agglutinierende Eigenschaft seines Milzbrandserums betont, so beweist dies nicht das geringste. Hätte Sobernheim seine Immunisierungen mit einer längeren, aber ganz zwecklosen Anwendung toter, völlig abgeschwächter Kulturen begonnen, ehe er die wirksame Kultur anwendete, so würde wahrscheinlich auch sein Serum agglutiniert haben; ein höherer Schutzwert, der auf ganz andere Weise zustande kommt, wäre damit nicht erzielt worden.

„Bei Typhusbazillen, die bereits den echten Parasiten näher als den Saprophyten stehen, die namentlich schon leichter in Organe vordringen können, wird die Sachlage vermutlich etwas anders sein; es ist sehr bezeichnend, dass die Immunisierung gegen Typhus weit mehr als mit lebenden, mit toten Bazillen durchgeführt wird, die sozusagen noch unter den Stand der blossen Saprophyten herabgedrückte Krankheitserreger sind.

„Es soll nicht einen Augenblick geleugnet werden, dass die Tatsache der gesteigerten Bakterizidie auch biologisch von Interesse und Bedeutung ist. Mag man sie sich nun als gesteigerte Bildung von Stoffen verwickelter Bauart nach Ehrlichs Theorie vorstellen oder als Änderung des physikalisch-chemischen Zustandes der Körperflüssigkeiten, bewirkt durch die fortgesetzte Zufuhr gelöster oder löslich gemachter körperfremder Kolloide, die Tatsache, dass neue Stoffe oder solche Zustandsänderungen auftreten können, ist wichtig, auch wenn die Bakteriolyse und die damit mehr weniger locker zusammenhängende Agglutination und Präzipitation im Tierkörper in der Regel nicht auftritt und keine Beziehung zur Immunität hat. Die Spezifität, mindestens in quantitativer Hinsicht, die all diesen Erscheinungen anhaftet, erhöht noch ihren Reiz. Aber die Antwort auf die Frage nach dem Wesen der Immunität ist hier nicht zu finden.

„Versucht man es, Tiere mit Mengen von Vibrionen zu immunisieren, welche den tödlichen naheliegen, bei denen man also annehmen darf, dass sie Aggressivität genug entwickeln, um die offenbar wichtigen Leukozyten mindestens eine Zeitlang abzuhalten und selbst solange am Leben zu bleiben oder sich gar etwas zu vermehren, so wird man bald die übelsten Erfahrungen machen. Wenn sich die Tiere überhaupt erholen, so erliegen sie einer zweiten gesteigerten Einspritzung fast stets, seltener und namentlich Meerschweinchen durch Vermehrung der Vibrionen, meistens durch Vergiftung, die entweder rasch oder sehr langsam mit höchstgradiger Abmagerung wirkt.

„Ein derartiges Vorgehen ist aber nichts anderes als die von den echten Parasiten übernommene und den Charakteren der Halbparasiten angepasste Pasteursche Methode der Immunisierung. Wenn sie bei diesen, wohl wegen der Sonderheit der giftigen Eigenschaften nicht anwendbar ist, so bleibt nur übrig, auf die Bakterien mehr oder weniger zu verzichten und eine reine Aggressinimmunität herzustellen, die vermutlich auch antitoxisch sein wird."

Mit der bestimmten Fassung der Leukozytenwirkung als einer phagozytären bringt diese Arbeit auch die endgültige Benennung der Theorie. Bail hatte in Anlehnung an Kruse für seine Angriffsstoffe zunächst den Namen **„Lysine"** gewählt; auf Vorschlag Kruses setzt er an dessen Stelle die Bezeichnung **„Aggressine"**, um eine Verwechslung mit den Lysinen der modernen Humoralpathologie (Cytolysine, Bakteriolysine!) zu vermeiden, die ja von den Kruseschen Lysinen gänzlich verschieden sind (betr. Kruses Lysine vergl. den folgenden Abschnitt!).

Damit steht die Aggressintheorie vollendet vor uns; die weiteren Arbeiten Bails und die sehr zahlreichen seiner Mitarbeiter bringen eigentlich nichts wesentlich Neues; ihr Ziel ist, die allgemeine Geltung der neuen Anschauungsweise zu zeigen und sie praktisch anzuwenden; ihr Ergebnis: eine umfassende, wohlausgebaute neue Theorie der Pathogenität und Immunität.

Bevor wir über diese Arbeiten berichten, seien uns noch einige historische Bemerkungen vergönnt.

Vorläufer Bails.

Wie Wright mit seiner Opsonintheorie, Neufeld & Rimpau mit der Annahme ihrer Bakteriotropine, so hat auch Bail in der Schaffung des Begriffes der Aggressine seine Vorläufer. Er nennt selbst als solche Kruse, Gruber und Deutsch. Von Kruse stammt ja der Ausdruck, den Bail zuerst für die neuen Stoffe (bezw. Eigenschaften) gebrauchte, „Lysin", sowie der spätere „Aggressin".

Was **Kruse** betrifft, so erscheint uns die Berechtigung schon bei ihm den Begriff des Aggressins zu suchen, doch fraglich; und zwar aus folgenden Gründen.

Die Stellen, auf die sich Bail beziehen kann, findet man in der dritten Auflage des Handbuches der Mikroorganismuskunde von Flügge vom Jahre 1896, im ersten Band S. 336, 362, 409, 413, 417, sowie im 12. Band von Zieglers Beiträgen, S. 335 ff. Entscheidend scheinen uns zunächst die Äusserungen S. 409; Kruse sagt da: „Es liegt der Schluss nahe, dass die virulenten Bakterien ihre Wirksamkeit bestimmten

Substanzen verdanken, die sie sezernieren, wie die Enzyme von den Saprophyten sezerniert werden. Ob allerdings die spezifischen Produkte der infektiösen Bakterien auf die Alexine wie Fermente wirken (kata lytisch), oder ob sie die Wirkung der Alexine dadurch, dass sie sich mit ihnen zu unschädlichen Stoffen verbinden, paralysieren, muss vorläufig noch unentschieden bleiben — nennen wir sie Angriffsstoffe oder Lysine." Diese Lysine mit den Aggressinen Bails zu identifizieren, haben wir kein Recht; denn der Krusesche Begriff des Lysins verträgt sich durchaus mit der Humoralpathologie, die Bail gerade bekämpft: die Lysine richten sich gegen die normalen Schutzstoffe des Serums, die „Alexine"; die Immunisierung lässt Antilysine entstehen, deren Wirkung durch Paralysierung der Lysine die Alexine wieder zur Geltung kommen lässt. Wir können, ohne mit irgend einer Äusserung Kruses in Widerspruch zu geraten, unter Anwendung einer Nomenklatur, die damals noch nicht existierte, sagen: Die Lysine sind abstossbare Bakterienrezeptoren, die Antilysine Ambozeptoren, d. h. wir können die Ausführung Kruses mit den Anschauungen Pfeiffers, Ehrlichs usw. durchaus zur Deckung bringen. Ich denke, angesichts der folgenden Stelle ist hierüber eine Meinungsverschiedenheit unmöglich: S. 415 sagt Kruse nämlich, mit Bezug auf die Antilysintheorie, die die natürliche Ergänzung der Lysintheorie ist: „Einige neuere Experimentalergebnisse haben die Antilysintheorie sehr gefestigt. R. Pfeiffer hat durch eine Versuchsanordnung, die ihm gestattet, den Prozess der Bakterienentwickelung im lebenden Körper fast wie im Reagenzglase zu verfolgen, nämlich durch die in beliebigen Zeiträumen wiederholte Probeentnahme von Flüssigkeit aus der infizierten Peritonealhöhle mittelst Glaskapillaren, den Nachweis geführt, dass unter der Einwirkung von Schutzserum die in das Peritoneum eingeführten, virulenten Bakterien (Cholera u. ähnl.) in kürzester Frist, ohne wesentliche Beteiligung von Phagozyten zerfallen und nicht zum Wachstum kommen, genau ebenso, wie es stark abgeschwächte Bakterien ohne Serumbehandlung tun. Pfeiffer glaubt wenigstens im ersten Fall es mit spezifisch bakteriziden Substanzen zu tun zu haben, die auf reaktive Weise nach der Infektion ins Peritoneum abgesondert werden. Nach unserer Auffassung handelt es sich um dieselben nichtspezifischen Stoffe gegen Cholera im ersten wie im zweiten Fall: um die Alexine, die teils schon in den Geweben vorgebildet sind, teils wirksam durch Reaktion aus den Leukozyten ausgeschieden werden. Dass gerade hier die Alexine vorgebildet sind, dafür sprechen die Versuche mit dem extravaskulären Blutserum von gegen Cholera immunisierten und nicht immunisierten Meerschweinchen. Das erstere hat im Reagenzglas nach Pfeiffer — natürlich im frischen Zustande — starke bakterizide Eigenschaften gegen

virulente Cholerabakterien, ganz ebenso wie das Serum normaler Tiere gegen abgeschwächte (Behring und Nissen). Auch in diesen beiden Fällen sind nach unserer Ansicht die bakteriziden Stoffe die gleichen, nämlich die Alexine, die durch Erhitzen auf 60° zerstört werden. Der Unterschied besteht nur darin, dass im Serum des normalen Tieres die abgeschwächten Bakterien zugrunde gehen, weil sie keine Lysine bilden, während die virulenten Cholerabazillen im Serum des immunisierten Tieres zugrunde gehen, weil ihre Lysine durch die spezifischen Schutzstoffe desselben, unsere Antilysine, neutralisiert werden“ [1]).

Keinen Zweifel über den Inhalt des Begriffes „Lysin“ lässt auch folgender Satz aus der Zusammenfassung des Kapitels bestehen, in dem von den Lysinen die Rede ist (S. 417): „Die Krankheitserreger verfügen 1. über Stoffe, die ihnen durch Zerstörung der Alexine ermöglichen, im lebenden tierischen Körper zu wachsen, das sind die Angriffsstoffe oder Lysine, 2. über Gifte.

Die Aggressine aber sind gerade dadurch charakterisiert, dass sie mit den bakteriziden Substanzen der Säfte nichts zu tun haben, sondern auf die phagozytierenden Leukozyten wirken. Für die „Lysintheorie“ jedoch kommen die Leukozyten höchstens insofern in Betracht, als sie „nicht durch Vermittelung von Phagozytose in Aktion treten, sondern durch Sekretion von Alexinen“ (ebenda).

Man sieht, bei Kruse wird die Phagozytentheorie, die ein integrierender Bestandteil der Bailschen Lehre, ja sogar ihre unumgängliche Voraussetzung ist, rundweg abgelehnt.

Dagegen kommt Kruse in einem anderen Punkte die Priorität zu, wo sie Bail bei ihm übersehen zu haben scheint.

Bail meint nämlich, dass bis auf ihn der Begriff der Virulenz ein ganz unklarer gewesen sei und rechnet es sich zum Verdienst an, die Vermehrungsfähigkeit der Bakterien im Tierkörper als einen besonderen Faktor der pathogenen Fähigkeit erkannt und als Aggressivität begrifflich festgelegt zu haben.

Eine klarere Trennung der beiden Wirkungsweisen pathogener Bakterien, eben der Vermehrungsfähigkeit einerseits, der Giftproduktion

---

[1]) Wir sind uns durchaus bewusst, dass die Lysine Kruses und seine Antilysine sich nicht vollständig mit den Bakterienrezeptoren der Ehrlichschen Schule bezw. mit Ambozeptoren zur Deckung bringen lassen; ist doch das Verhältnis Alexin : Lysin : Antilysin ein anderes als das Verhältnis Komplement : Bakterienrezeptor : Ambozeptor. Dass die fehlende Übereinstimmung aber nicht eine grundsätzliche ist, wie dies bei Bail zutrifft, sondern einfach darauf beruht, dass Kruse, als er seine Theorie aufstellte, eine andere Erklärungsmöglichkeit als die von ihm gegebene nicht kannte, dürfte dadurch doch deutlich genug erwiesen sein, dass Kruse die Ehrlichsche Ausgestaltung der humoralen Theorie ohne Widerspruch an die Stelle seiner eigenen Ausführungen treten liess.

andererseits, als sie Kruse am genannten Orte, S. 272 ff. gegeben hat, ist aber nicht wohl möglich; was Bail als Aggressivität bezeichnet, nämlich die „Fähigkeit, sich im Tierkörper zu halten und zu vermehren", ist bei Kruse ganz unzweideutig als „Virulenz", auch „Infektiösität" im Gegensatz zur Toxizität bezeichnet. Dass später die Bezeichnung Virulenz vielfach wieder im allgemeinen Sinne, gleichbedeutend mit Pathogenität überhaupt, also auch zur Bezeichnung der Toxizität (mit der sie ja etymologisch allerdings gleichwertig ist) benützt wurde, kann man freilich nicht bestreiten. Eine neue Trennung der Begriffe tat also not, einer Neuschaffung bedurfte es aber nicht. Mit der neuen Benennung, die übrigens von Kruse stammt, ist nun sicher ein Schritt vorwärts geschehen insofern, als die sprachliche Bedeutung des Wortes Aggressivität die Anwendung auch zur Bezeichnung der Toxizität ausschliessen dürfte, während das bei der alten Benennung wegen der sprachlichen Verwandtschaft der Ausdrücke Virulenz und Toxizität nicht der Fall war.

Bail ging aber über Kruse erst dadurch hinaus, dass er die Aggressivität durch die Annahme von Aggressinen zu erklären suchte, von Stoffen (resp. „materialisierten Eigenschaften"), deren Eigentümlichkeiten zunächst im Begriff der Aggressivität nicht enthalten sind, sondern auf besonderen akzidentiellen Voraussetzungen beruhen (Ohnmacht der Bakteriolyse, entscheidende Bedeutung der Phagozytose etc.).

Die Ausführungen von **Gruber**, auf die sich Bail ferner bezieht, liegen noch weiter zurück, sie stammen aus dem Jahre 1892. Auch hier kann natürlich von einer vollständigen Übereinstimmung nicht die Rede sein, da ja von einer Stellungnahme zur Theorie der bakteriolytischen Immunität, ohne die Bails Ansichten unvollständig und uncharakteristisch wären, im Jahre 1892 erst recht nicht die Rede sein konnte.

Insofern ist aber zwischen Gruber und Bail eine wesentliche Übereinstimmung bereits vorhanden, als Gruber wie Bail, aber im Gegensatz zu Kruse, das Verteidigungsmittel des Körpers in der Phagozytose und nicht in Bestandteilen der Körperflüssigkeiten sieht; ausserdem ist eine solche auch ausdrücklich dadurch gegeben, dass das lebende Bakterium als vom toten wesentlich verschieden aufgefasst wird: bestreitet Gruber doch, dass es gelinge, mit Choleravibrionen nur durch Infektion und nicht durch Intoxikation" (S. 261 unten) Meerschweinchen zu töten, dass (S. 266 unten) „erst durch die Lebenstätigkeit der parasitisch wuchernden Vibrionen die den Meerschweinchen verderblichen Substanzen gebildet werden."

Am ehesten lässt sich die Verwandtschaft mit Bails Gedanken, besonders auch die Wertschätzung der Phagozytose, aus nachstehendem Zitat entnehmen (S. 287): „Choleravibrionen haben, wie auch die Be-

funde bei der Cholera des Menschen beweisen, nur geringe Befähigung zum Parasitismus (was nicht hindert, dass sie durch ihre Produkte höchst gefährlich sind). Nur im Zustande vollster Lebensenergie vermögen sie sich in der Bauchhöhle des Meerschweines anzusiedeln, wenn sie ohne ihre Stoffwechselprodukte dahin verbracht werden. Insbesondere dürfte es für ihre Ansiedelung von entscheidender Wichtigkeit sein, ob sie durch ihre Ausscheidungen imstande sind, seröse Transsudation anzuregen (die Phagozyten fernzuhalten). Bei der andauernden anaërobischen Lebensweise im Tierkörper verlieren sie die Fähigkeit der Giftbildung mehr und mehr, ohne zugleich wachstumsunfähig zu werden. Durch einige Zeit hält aber der anfänglich gebildete, in den Krankheitsprodukten mitübertragene Vorrat schädlicher Stoffe vor und ermöglicht so auch den abgeschwächten Vibrionen noch die Ansiedelung. Ist einmal der Widerstand des Wirtskörpers gebrochen, dann geht auch oft noch die Vermehrung reichlich vor sich. Bei einer der nächsten Übertragungen aber reicht die mitübertragene Menge der schädlichen Stoffe nicht mehr aus, und die abgeschwächten Vibrionen ziehen dann den kürzeren."

Man sieht, Gruber setzt die Phagozytose als wahrscheinliche oder doch mögliche Reaktion voraus und er nimmt auch in den Exsudaten neben den Bazillen Stoffe an, die die mangelnde Virulenz (Aggressivität) der Bakterien ersetzen können; aber er spricht von diesen Stoffen als von „Giften". Aus den Mitteilungen über Immunität geht allerdings hervor, dass er die Fähigkeit des immunen Tieres, die Bakterienvermehrung zu verhüten, im allgemeinen nicht auf Giftunempfindlichkeit zurückführt, sondern neben einer — selteneren — antitoxischen (s. S. 309) noch eine besondere antibakterielle, antiinfektiöse Immunität annimmt, wie besonders deutlich folgende Stelle (S. 312) zeigt: „Die Versuche scheinen zu lehren, „dass die immunisierenden Stoffe von den Giftstoffen verschieden sind" (wobei unter Immunität ausschliesslich die antibakterielle verstanden ist; die letztere dürfte aber die bakteriolytische gewesen sein; da diese aber, wie gesagt, damals als solche noch nicht erkannt war, ist eine weitere Parallelisierung mit den Bailschen Anschauungen ausgeschlossen). Dass Gruber in seinen Fällen eine bakteriolytische Immunität vor sich hatte, schliessen wir — und Bail wird uns hier folgen müssen — daraus, dass ihm die Immunisierung mit toten Kulturen gerade so gut wie mit lebenden gelang (S. 304 ff.).

Anders bei **Deutsch.** Dieser, mit Feistmantel zusammen, hat vor Jahren Ansichten entwickelt, die mit denen von Bail in allen wesentlichen Punkten identisch sind. Wenn sie nicht die tiefgreifenden Folgen der Bailschen Ausführungen gehabt haben, so liegt dies wohl daran, dass Deutsch seine Ideen in einem Lehrbuch entwickelte, wo nach der Verfasser eigener Äusserung praktische Fragen im Vordergrund

des Interesses standen, sowie daran, dass sie sich nicht in den scharfen Gegensatz zur herrschenden Lehre setzten, wie Bail es tat. Es hat sich hier, wie auf den verschiedensten Gebieten wissenschaftlicher Forschung — auch für die Opsonietheorie trifft dies zu — gezeigt, dass es, damit man historisch fruchtbar werde, nicht so sehr darauf ankommt, einen Gedanken auszusprechen, sondern darauf, diesen Gedanken in seiner Bedeutung zu erkennen und ihm seinen Platz in der Werkstätte der Wissenschaft zu erobern. Leben ist Kampf, auch in der Wissenschaft. Nicht zuletzt mag Bail seinen Erfolg dem Umstande danken, dass er seinem geistigen Kinde einen Namen gegeben, wie es Wright gegenüber seinem Addptivkind, dem fast völlig vergessenen Gedanken von Denys, getan. Neufeld & Rimpau haben ja eben diesen Gedanken wieder aufleben lassen. Wenn ihre Arbeiten weniger „populär" geworden sind, als die Wrightschen, so ist dies sicher zum guten Teil dem Fehlen einer kurzen, präzisen, handlichen Kennzeichnung ihrer Auffassung zuzuschreiben, wie sie in einem einfachen verständlichen Namen gegeben werden kann.

Wir setzen aus Deutsch und Feistmantel folgende Stelle als Beleg des Gesagten hierher:

„Es muss angenommen werden, dass das virulente Bakterium über eine tierzellenfeindliche Sekretion verfügt, die dem avirulenten nicht zukommt. Bloss durch die Annahme zellenfeindlicher Substanzen ist jene Beobachtung zu erklären, wonach die Abwehrzellen, die Leukozyten des Tierkörpers, die nichtvirulenten Bakterien angreifen und vertilgen, während die virulenten Keime von denselben Zellen nicht angegriffen werden. Die Erscheinungen der Chemotaxis, wie auch das nachgewiesene Gefühl der Leukozyten, durch welches dieselben zur Aufnahme der durch sie assimilierbaren fremden Elemente der Bakterien geleitet werden, setzt solche von den Bakterien sezernierte Stoffe voraus, welche, in grösserer Menge vorhanden, die Leukozyten fernhalten.

„Diese Substanzen, die favorisierenden Substanzen mancher Autoren, die Lysine Kruses, sind vorläufig noch wenig erforscht. Jedenfalls muss gleich hier darauf hingewiesen werden, dass dieselben nur in den allerseltensten Fällen mit den sogenannten Toxinen identisch sein können, denn Toxinunempfänglichkeit und Bakterienunempfänglichkeit gehen selten Hand in Hand. Für einige Bakterien ist dies aber dennoch der Fall. So wiesen z. B. Vaillard und Vincent nach, dass durch mehrfaches Abzentrifugieren und Waschen ihrer Toxine entblösste Tetanussporen dem Organismus in relativ grossen Mengen einverleibt werden können, ohne eine Erkrankung hervorzurufen; denn die toxinfreien Sporen werden von den Leukozyten aufgenommen und vernichtet. Bei anhaftenden Toxinresten genügt eine bedeutend geringere Menge von

Sporen, um dieselben von den Leukozyten unbehindert auskeimen zu lassen und eine tödliche Erkrankung hervorzurufen. Für den Rauschbrandbacillus ist ein ähnliches Verhalten von Besson nachgewiesen worden; ohne die in Rauschbrandkulturen vorfindlichen toxischen Substanzen haben die Rauschbrandsporen nicht die Fähigkeit, eine tödliche Erkrankung hervorzurufen.

„Die meisten infektiösen Keime aber entbehren einer solchen Art von Toxinen, wenigstens sind dieselben in den Kulturfiltraten nicht nachweisbar; als Beispiele seien angeführt: der Anthrax- und der Pestbacillus. In diesen Fällen ist die Annahme gerechtfertigt, dass von den Bazillen im Tierkörper trotzdem Gifte gebildet werden, welche aber nicht Allgemeingiften entsprechen, sondern welche ihre Wirkungen bloss den Abwehrzellen des Tieres gegenüber äussern, welche von ihnen, wenn auch nicht getötet, jedenfalls aber ferngehalten werden.

„Von diesen Stoffen ist einer von Denys im sogenannten Leukocidin nachgewiesen werden, einem Körper, welcher von den Staphylokokken gebildet wird, wenn dieselben in Exsudaten zum Wachstum gebracht werden. Dieser in seinem chemischen Verhalten den Toxinen nahestehende Körper ist imstande, binnen weniger Minuten die intakten Leukozyten eines Kaninchens zu töten und aufzulösen. Die mit Leukocidinlösung in Berührung gebrachten Leukozyten erscheinen sofort durchsichtig, ihre Kerne treten deutlich hervor, dann kommt es zur Plasmolyse; ein Teil des Plasmas verlässt die Zelle als hyaliner Tropfen; endlich nimmt die Zelle den Charakter des toten Leukozyten an, indem ihre Kerne bei Anwendung der sogenannten vitalen Färbungsmethode, d. i. Tinktion mit Neutralrot oder mit verdünnter Methylenblaulösung, gefärbt werden, während lebende Leukozyten bei dieser Behandlungsweise ungefärbt bleiben und bloss einige gefärbte Einschlüsse zeigen.

„Dieses Leukocidin ist aber bloss eine jener Substanzen, durch welche ein Bakterium seine Virulenz gegenüber lebenden Organzellen äussert; andere Keime enthalten wahrscheinlich andere derartige Körper, welche wir mit dem Namen der Leukotoxine bakteriellen Ursprungs zu bezeichnen vorschlagen, da ihnen allen die Fähigkeit der Leukozytenschädigung zukommen muss. Diese hypothetischen bakteriellen Leukotoxine werden als aktive Abwehrsubstanzen von jenen Keimen in grösserer Menge produziert, welche gegen den tierischen Organismus immunisiert und auf solche Weise gegen denselben virulenter geworden sind.

„Wir müssen des weiteren annehmen — da die mögliche Steigerung oder Verminderung der Virulenz eines Bakteriums nicht allen Tierarten gegenüber in gleichem Sinne ausgesprochen ist — dass diese bakteriellen Leukotoxine eine spezifische Wirkung gegen das eine oder

das andere Tier auszuüben imstande sind. Ob demnach ein gegen eine Tierspezies A immunisiertes und also für diese Spezies virulenter gewordenes Bakterium auch gegen die Spezies B eine erhöhte Virulenz äussert, wird daher davon abhängen, ob die bakterienfeindlichen Substanzen der beiden Tierspezies, als deren Reizeffekt das spezifisch vermehrte bakterielle Leukotoxin nach der Passage erscheint, miteinander verwandt resp. identisch sind oder nicht. Im ersten Falle kommt es zu einer Virulenzerhöhung des Bakteriums gegenüber beiden Arten, im zweiten nicht.

„Der Begriff der Virulenz von Bakterien wurde an dieser Stelle etwas ausführlicher behandelt, weil wir zur Überzeugung gelangt sind, dass betreffs derselben häufig nicht genügende Klarheit herrscht; wir müssen noch einmal betonen, dass mit dem Virulenzbegriff stets eine spezielle Relation ausgedrückt wird, die Infektionstüchtigkeit eines Bakteriums gegenüber einer bestimmten Tierart oder Rasse. Der Ausdruck „virulent“ oder „nichtvirulent“ ist unvollkommen, es soll stets heissen „virulent oder nichtvirulent für diese oder jene Spezies“. Weiter wollten wir aber den Begriff der absoluten hohen Virulenz deshalb ausschalten, weil derselbe bereits arges Unheil in der gesamten Serumlehre gestiftet hat. Um sich hochwertiges, bakterienfeindliches Serum zu verschaffen, ging man derart vor, dass man das betreffende Bakterium gegen eine beliebige Tierspezies immunisierte — gewöhnlich gegen das Laboratoriums-Kaninchen oder Meerschweinchen — und dabei von der Idee ausging, dass durch die Immunisierung der Serumtiere gegen diese „hochvirulent“ gewordenen Bakterien Sera erhalten werden, die in der menschlichen oder Veterinärpraxis zu verwerten sein würden. Bald jedoch zeigte es sich, dass jene im Experiment mit jenen Versuchstieren vollwertigen Seren bei therapeutischer Verwendung an anderen Spezies den Erwartungen nicht entsprachen.

„Heute, wohl auf Grund unserer Kenntnisse von dem Phänomen der später zu erörternden Hämolyse und der hämolytischen Antikörper, besteht mehr als je die Neigung, dem durch Serum geschützten tierischen Organismus in dem Kampfe gegen die Infektionserreger eine mehr passive Rolle und eine Vernichtung der Keime bloss den Antikörpern zuzuschreiben. Wir müssen im Gegensatze zu dieser Ansicht die aktive Rolle des tierischen Organismus feststellen, um zu zeigen, dass durch die gewöhnlichen Antikörper allein die Ausheilung des Krankheitsprozesses nicht immer zustande kommt, sondern dass denselben zumeist eine Hilfsrolle bei diesem Vorgange zuzuschreiben ist. Um heilkräftig zu sein, muss das Serum ausser den Antikörpern noch andere Antisubstanzen enthalten, welche die leukozytenschädigende Wirkung der krankheitfavorisierenden Substanzen, unserer bakteriellen Leuko-

toxine, aufzuheben imstande sind. Solche Antisubstanzen („Antileukotoxine“) können natürlicherweise bloss dann gebildet werden, wenn das betreffende Leukotoxin einverleibt wurde. Zur Immunisierung der serumspendenden Tiere müssen daher tatsächlich Keime von hoher Virulenz gewählt werden, aber diese hohe Virulenz soll nicht bloss bezüglich unserer Laboratoriumstiere konstatiert sein, sondern sie muss auch bezüglich der zu behandelnden Tierart festgestellt worden sein. Zur Herstellung von Serum gegen Kindbettfieber müssen für den Menschen hochvirulente, menschenleukotoxinhaltige, zur Bereitung von Heilserum gegen Schweinerotlauf für das Schwein hochvirulent gewordene Keime verwendet werden. Tatsächlich war für die erstere Krankheit bisher kein verlässiges Serum herzustellen, weil die Virulenz der Streptokokken für den menschlichen Körper mit Hilfe von Tierpassagen nicht erhöht werden konnte; dagegen ist es leicht, therapeutisch hochwertiges Schweinerotlaufserum zu erhalten, wenn man die Serumspender mit Rotlaufstämmen immunisiert, die nach Taubenpassagen nicht bloss für Tauben, sondern auch für Schweine hochgradig virulent geworden sind.“

Deutsch hat also auf den Prioritätsanteil, den ihm Bail zuerkennt, tatsächlich ein Recht. Wie gesagt, handelt es sich aber nur um einen Anteil. Was Deutsch mit Bail gemein hat, ist die Bildung des Begriffes von antileukozytären Angriffsstoffen (Leukotoxin — Deutsch, Aggressin — Bail); Bail ist aber über Deutsch durch die Betrachtungen über Wechselwirkung von infizierendem und infiziertem Organismus hinausgegangen, die zum Studium der Exsudate und dadurch erst — in den Augen Bails und seiner Schüler — zum Nachweis der hypothetischen Substanz, zweifellos zum Nachweis neuer Erscheinungen, insbesondere neuer Immunisierungsmöglichkeiten führten. Freilich finden sich bei Deutsch Gedankengänge in ganz anderer Richtung, die, wie wir sehen werden, vielleicht mehr Zukunft als die Bailschen haben oder doch neben ihnen einen bedeutenden Platz einnehmen werden.

In allerletzter Zeit ist nun gerade in Hinsicht auf die letztgenannten Verdienste Bails, die Entdeckung neuer Immunisierungsmöglichkeiten, ein Prioritätsanspruch erhoben worden, den Bail nicht vorausgesehen hat, nämlich von **Bandi** in seinem und Terni's Namen. Terni und Bandi hatten im Jahre 1900 in verschiedenen Publikationen (deutsch in der Deutschen medizinischen Wochenschrift) bekannt gemacht, dass sie mit sterilisiertem Peritoneal-Exsudat von Meerschweinchen, die an intraperitonealer Pestinfektion gestorben waren, gute Impferfolge hatten. Ihr Impfstoff kam auch bei einer Epidemie in Brasilien zur Verwendung, angeblich mit gutem Erfolg. Die Verwendung sterilen Exsudates war nun zwar bei den italienischen Autoren so wenig wie bei Bail eine zufällige; die Überlegungen aber,

denen sie zu danken ist, sind — und dasselbe gilt von den Schlüssen, die sie aus ihren Versuchen zogen — von denen Bails so grundverschieden, dass man sich die Prioritätsansprüche von Bandi nur schwer erklären kann; übereinstimmend ist auf beiden Seiten wirklich nichts als die Verwendung steriler Exsudate zum Zweck der Immunisierung.

Terni und Bandi fussten auf den praktischen Bestrebungen Haffkines; ihr Ziel war, einen Impfstoff zu bereiten, der die Nachteile des Haffkineschen, der bekanntlich in alter sterilisierter Bouillonkultur besteht, nicht aufwiese; solche Nachteile sahen sie 1. in der relativ geringen Immunisierungskraft, 2. in den Nebenwirkungen, 3. in der mehrere Tage dauernden Überempfindlichkeit nach der Impfung, die eine bestehende Infektionsgefahr erhöht. Alle diese Nachteile glaubten Terni und Bandi auszuschalten, wenn sie die Bakterien, statt wie Haffkine in Bouillon, im Tierkörper züchteten, 1. weil hier der Pestbacillus „seinen besten und geeignetsten Entwickelungsboden“ findet, was erwarten lässt, dass auch in „möglichst kurzer Zeit und bedeutender Menge sehr aktives Material zu sammeln“ sein würde, und 2. weil sie hofften, im infizierten Tierkörper „ausser den aktiven, vakzinierenden Substanzen auch schützende“ zu finden, „die im geimpften Organismus eine passive Immunität hervorrufen, welche imstande ist, die Möglichkeit einer Infektion zu verhindern, bis zu dem Augenblick, wo die aktive Immunität eintritt.“ In diesem Gedankengang ist auch nicht die geringste Verwandtschaft mit Bail zu finden. Das Wachstum im Tierkörper wird bei Terni und Bandi dem in Kulturen vorgezogen, einfach, weil es üppiger ist, bei Bail, weil es die Bakterien überhaupt erst zur Bildung der echten vakzinierenden Substanzen zwingt; bei Bail sind es ausschliesslich diese vakzinierenden Substanzen, die das Exsudat charakterisieren; daher auch Bail von seinen Exsudaten das Gegenteil der von Terni und Bandi angenommenen Schutzwirkung bei gleich- oder vorzeitiger Infektion erwartet, nämlich eine Infektionsbeförderung. Dies wird aus nachstehender Zusammenstellung deutlich genug. Zu ihrer Erklärung sind folgende Bemerkungen voraufzuschicken.

Die Inferiorität ihres Impfstoffes gegenüber dem Haffkineschen glauben sie dadurch zu erweisen, dass sie für den Haffkineschen eben das Bestehen einer infektionsbefördernden Eigenschaft nachweisen.

Es wird einerseits Haffkinesche, andererseits die eigene Lymphe in entsprechender Dosis verschieden lange Zeit nach der Infektion injiziert; es ergibt sich dann für die Tiere mit Haffkine-Lymphe eine Beschleunigung, für die mit der Lymphe von Terni und Bandi dagegen eine Verzögerung des Krankheitsverlaufes.

Impfung mit der „Lymphe" Haffkines			Impfung mit der „Lymphe" von Terni-Bandi		
Infektion, nachher Impfung		Kontrolle: Infektion allein	Infektion, nachher Impfung		Kontrolle: Infektion allein
Zeitraum zwischen Infekt. und Impfung	Dauer der Krankheit	Dauer der Krankheit	Zeitraum zwischen Infekt. und Impfung	Dauer der Krankheit	Dauer der Krankheit
10 Min.	36	40	10 Min.	48 Std.	36
2 Std.	36	48	1 Std.	3 Tage	40
10	30	30	3 „	4 „	30
12	24	48	12 „	36 Std.	36
16	30	40	16 „	36 „	40
20	24	36	20 „	48 „	48

Diese Zahlen beziehen sich auf Versuche am Meerschweinchen; andere (spärlichere) an Ratten fielen in gleichem Sinne aus. Dieser Versuch entspricht einem Aggressinversuch mit dem Unterschied, dass das Äquivalent des Aggressins erst nach dem Infektionsmaterial einverleibt wird: das Vaccin von Haffkine ergibt einen aggressiven Effekt, die Exsudate aber ergeben einen solchen nicht.

Dass Terni und Bandi der Gedanke an eine neue vakzinierende Substanz, auf dem Bails ganze theoretische und praktische Arbeit ruht, vollständig ferne lag, und was sie unter der vakzinierenden Substanz verstanden, wird womöglich noch deutlicher aus einer Anmerkung, wo Terni und Bandi sagen, man könne den Vakzinationswert der Lymphe noch steigern, indem man das Sediment von Bouillon- und den Belag von Agarkulturen zufüge, wodurch ein Gehalt von ca. 2 mg „Protein" in jedem Kubikzentimeter zu erreichen sei.

Es verrät wirklich eine starke Naïvetät in wissenschaftlichen Dingen, wenn man angesichts solcher Tatsachen behauptet, wie Bandi tut: es handelt sich bei Bail „um nichts mehr und nichtsweniger als um das, was wir (Terni und Bandi) in mehr als genügend erschöpfender Weise schon seit 1899 ausgeführt hatten", oder wenn Sclavo zugunsten seiner Landsleute Terni und Bandi die Verdienste Bails durch die Bemerkung bemängelt, „es genüge nicht, die Worte „vakzinierende Stoffe" durch den Ausdruck Aggressine zu ersetzen, um sich in dem Glauben gerechtfertigt zu wähnen, einen originellen Begriff festgestellt zu haben" (Zitat aus Bandi, l. c.).

Inwiefern die Vorteile gegenüber der Haffkineschen Methode bestanden, die Terni und Bandi bezweckten und von denen in der

Originalarbeit ausführlich die Rede ist (geringe Reizwirkung, verringerte und verkürzte Überempfindlichkeil, raschere Immunisierung), braucht hier nicht weiter verfolgt zu werden.

Es genügt die Feststellung, dass vom wissenschaftlichen Standpunkt aus den Prioritätsansprüchen von Bandi und deren Unterstützung durch Sclavo keine Berechtigung zuerkannt werden kann.

III. Endgültige Ausgestaltung und umfassende Begründung der Aggressintheorie.

a) Die Lehrsätze.

Bail hat sich also über das Wesen der Pathogenität folgende Vorstellung gebildet:

Die pathogenen Bakterien sind von den nicht pathogenen dadurch unterschieden, dass sie sich im lebenden Organismus zu halten vermögen.

Das Zugrundegehen der nicht pathogenen Bakterien beweist, dass der Körper über Schutzmassregeln gegenüber bakterieller Invasion verfügt.

Diese Schutzmassregeln sind gegeben in der Tätigkeit der Phagozyten.

Die Phagozyten greifen eingedrungene nicht pathogene Bakterien an und zerstören sie.

Pathogenen Bakterien gegenüber versagen die Phagozyten; die Bakterien gehen ihrerseits zum Angriff über und überschwemmen unbehelligt den Körper.

Die Aufhebung der Phagozytentätigkeit wird von den Bakterien durch Ausscheidung bestimmter Stoffe erreicht; da diese der Grund der Aggressivität sind, nennt man sie zweckmässig „Aggressine".

Die Bildung und Ausscheidung von Aggressin ist desto stärker, je heftiger der Widerstand, den die Vermehrung des Bakteriums findet; man wird daher die Aggressine vor allem da finden, wo das Bakterium im Kampf mit dem Organismus liegt, weniger oder gar nicht in Kulturen mit günstigen Bedingungen für Leben und Fortpflanzung der Bakterien.

Die Aggressine kann man am leichtesten aus den Ausschwitzungen, die sich am Ort der Infektion zu bilden pflegen, insbesondere aus subkutanen Ödemen, Pleura- und Peritonealexsudaten, gewinnen und von den Bakterien trennen.

Diese agressinhaltigen Flüssigkeiten haben nach Entfernung der Bakterien naturgemäss, dank ihrem Aggressingehalt, zunächst die Eigenschaft, an und für sich die Schutzkräfte empfänglicher Organismen zu paralysieren; dies kommt darin zum Ausdruck, dass eine bestimmte Menge solcher Flüssigkeit zusammen mit einer untertödlichen Dosis des zugehörigen Bakteriums eine tödliche Krankheit erzeugt. **(I. Bailscher Grundversuch.)**

Ebenso wie die eigentliche Ursache der Infektion, sind die Aggressine aber auch die Ursache der Immunität:

Wird einem empfänglichen Organismus Aggressin (in Form der erwähnten Exsudate) einverleibt, nach Entfernung aller Bakterien, so tritt Immunität ein. Das vorbehandelte Tier wird aber nicht nur selbst immun, sondern sein Serum gewinnt die Fähigkeit, auf andere Tiere passive Immunität zu übertragen; es bilden sich also infolge der Aggressininjektion Gegenkörper: Antiaggressine. **(II. Bailscher Grundversuch.)**

Ausser den erwähnten Eigenschaften, die eigentlich beide aus dem Begriff des Aggressins sich ergeben, hat Bail sehr früh eine zweite genannt, nämlich die, die Wirkung bakteriolytischer Sera aufzuheben, ohne die Bakteriolyse zu verhindern. Diese hat er durch folgende Erweiterung seiner Theorie erklärt:

Die Tätigkeit der Phagozyten richtet sich nicht nur gegen die Bakterien, sondern auch gegen deren schädliche (nicht aggressive!) Produkte, die Toxine.

Bei Injektion bakteriolytischen Serums werden grosse Endotoxinmengen frei; wird das Serum mit den Bakterien allein injiziert, so treten die Phagozyten ungehindert auf den Plan, nehmen die Gifte auf und zerstören sie. Werden aber die Phagozyten durch gleichzeitige Injektion von Aggressin in ihrer Tätigkeit gehindert, so gelangen die freien Endotoxine zur Resorption in das Gefässsystem und so in die empfindlichen Organe.

Die Bakterien werden also vernichtet; aber gerade diese Vernichtung bringt dem infizierten Tier den Tod.

Der Argumente, die Bail aus diesem Intoxikationstod bei steriler Bauchhöhle gegen die Theorie der bakteriziden Immunität gezogen hat, unserer Meinung nach mit Unrecht, wurde oben gedacht.

b) Das Beweismaterial.

(Überblick.)

Als einzige Tatsache, die als experimenteller Beleg für die Aggressintheorie ins Feld geführt werden konnte, haben wir bisher die Milzbrandimmunität nach Einspritzung von Milzbrandaggressin, d. h. von Exsudaten kennen gelernt, wie sie sich bei subkutaner Impfung am Ort der Infektion in Form eines meist klaren Ödems entwickeln. Von einem strengen Beweis konnte freilich auch hier nicht die Rede sein, da die Natur dieser neuen Art von Immunität zu wenig geklärt blieb, um ein Urteil darüber zu gestatten, ob sie mit den Voraussetzungen der — wie wir sahen, durchaus deduktiven — Aggressintheorie in Einklang zu bringen ist.

Bail hat nun die Beweise für seine neuen Ansichten nicht in weiterer Verfolgung der Milzbrandstudien gesucht (die angekündigte Fortsetzung ist unterblieben), sondern auf ganz anderem Gebiete. Der Milzbrandbacillus konnte ja angesichts seiner abnormen Grösse und seiner Tendenz zur Fadenbildung, die beide mit Übelständen vorbunden sind, wie abnormer Verlauf der Phagozytose und Schwierigkeit der Keimzahlbestimmung, allerdings als Prototyp wenig geeignet erscheinen. Aber es wurde überhaupt nicht, wie man nun wohl erwartet hätte, die Untersuchung eines anderen Septikämieerregers, eines eigentlich „aggressiven" Bakteriums, eines „Ganzparasiten" zum Ausgangspunkt der Beweisführung gemacht, sondern die Untersuchung zweier Bakterien, die nach Bail wegen ihrer geringen „Aggressivität" nur als Halbparasiten betrachtet werden können: des Erregers des Typhus und der Cholera. Von der Bedeutung dieser Auswahl wird ausführlich die Rede sein.

Zunächst seien die weiteren Arbeiten aufgeführt, durch die Bail und seine Mitarbeiter die Aggressintheorie zu beweisen suchen.

Von Bail selbst sind zu nennen die Arbeiten über Tuberkulose, die neben der genannten entstanden, und die spätere über den Staphylococcus; von Bails Mitarbeitern vor allem die Untersuchungen von Kikuchi über den kaum aggressiven Dysenteriebacillus einerseits, und von Weil über den höchst aggressiven Erreger der Hühnercholera andererseits, welche Untersuchungen jedenfalls zum grössten Teil neben denjenigen Bails über Typhus und Cholera ausgeführt wurden, zum Teil in die Erörterungen Bails hineinspielen und mit der Arbeit Bails zusammen erschienen sind.

Kleinere Beobachtungsreihen, die mehr eine Verbreiterung als eine Vertiefung der Beweisführung bedeuten, liegen über Pneumo- und Streptokokken vor.

Von besonderen Gesichtspunkten aus interessant sind die Studien von Salus über Coli-Aggressin und von Weil über Subtilis-Aggressin.

Im ganzen sind also vom Standpunkt der Aggressintheorie aus untersucht — wir ordnen hier dem üblichen System nach —:

Staphylokokken	(Staphylococcus pyogenes aureus)
Streptokokken	(Streptococcus pyogenes)
Pneumokokken	(„ lanceolatus)
Erreger der Hühnercholera	(Bacterium septicaemiae haemorrhagicae)
„ des Typhus	(„ typhi)
„ der Dysenterie	(„ dysenteriae)
Colibacillus	(Bacillus coli)
Heubacillus	(„ subtilis)
Erreger der Cholera	(Vibrio cholerae)
„ „ Tuberkulose	(Mycobacterium tuberculosis).

Zehn Bakterien also von sehr verschiedener Stellung im System und somit sehr mannigfachen allgemeinen biologischen Eigenschaften, Bakterien aber auch vor allem von äusserst verschiedener Aggressivität.

Die kritische Besprechung hält die Reihenfolge ein, in der die Arbeiten oben aufgeführt sind.

Ihr sei eine Bemerkung über das Technische unserer Darstellung voraufgeschickt. Gerade die Hauptarbeiten Bails und seiner Schule (oben unter 1, 2, 4, 5) leiden an geringer Übersichtlichkeit. Ich hielt es daher für meine erste Pflicht, die Resultate ohne die überall eingestreuten Schlussfolgerungen in übersichtlicher Weise zusammenzustellen. Ich hoffe, dass mir dies in meinen Tabellen gelungen ist. An Hand dieser Tabellen wird man wohl leichter des sehr grossen und in den Originalarbeiten schwer assimilierbaren Stoffes Herr werden können.

Wir sondern ferner, für jede Bakterienart — Typhus und Cholera behandeln wir gemeinsam —, die Angaben über die direkte Wirkung der Aggressine (im I. Bailschen Grundversuch) und diejenigen über ihre indirekte Wirkung bei der Immunisierung (im II. Bailschen Grundversuch). Wir erhalten demnach für jeden Mikroorganismus, insofern er von den Autoren überhaupt nach beiden Seiten untersucht ist, zwei Abschnitte, die „I." und „II. Grundversuch" überschrieben werden sollen mit dem Zusatz: „Infektionsbefördernde" bezw. „Immunisierende Wirkung".

1. Über das Typhus- und Cholera-Aggressin.

Hier ist als Hauptarbeit, als Grundstein der Aggressintheorie Nr. 97 des Literaturverzeichnisses zu nennen; im Anschluss an sie Nr. 98 und 99.

Die erstgenannte Arbeit beschäftigt sich, abgesehen von der sehr ausführlichen Kritik der Humoralpathologie (S. 272—332), die den ersten Teil der Arbeit einnimmt und schon oben besprochen wurde, abgesehen

ferner von einer kurzen, vorläufigen Mitteilung über Aggressin-Immunität (S. 362—364), die unten berücksichtigt wird, ausschliesslich mit dem

I. Grundversuch (Infektionsbefördernde Wirkung des Typhus- und Cholera-Aggressins).

Der I. Grundversuch soll, wie wir wissen, zeigen, dass untertödliche Dosen eines Bakteriums durch Zusatz zugehörigen Aggressins zu tödlicher Infektion befähigt werden.

Kritische Vorbemerkungen.

Es dürfte ohne weiteres klar sein, dass die Infektionsbeförderung an sich, auch wenn sie feststände, noch keineswegs zwingend zur Annahme von Aggressinen im Sinne Bails führt.

Dieselbe Wirkung wäre unter Voraussetzung ganz anderer Stoffe als der Bailschen Aggressine erklärlich, unter der Voraussetzung nämlich

1. von sogenannten freien Bakterienrezeptoren,
2. von Bakteriengiften.

Zur ersten Voraussetzung ist folgendes zu bemerken: Bakterienrezeptoren nennt man bekanntlich die von Ehrlich supponierten Seitenketten der Bakterien, an denen die bakteriolytischen Antikörper des infizierten Organismus sich festsetzen und die auch im Körper, wie eingangs geschildert, zur Bildung der einen Komponente des bakteriolytischen Antikörpers, des Ambozeptors, führen. Diese Rezeptoren können von den Bakterien sich trennen. Es ist mehr als wahrscheinlich, dass in den Bailschen Exsudaten, die ja ursprünglich gewaltige Massen von Bakterien enthielten und auch zerstörten, diese Teilstücke des Bakterienleibes sich finden. Und sind sie tatsächlich vorhanden, so muss nach Injektion eines solchen Exsudates ein Teil des normalen Bakteriolysins von diesen freien Rezeptoren gebunden werden und für die Rezeptoren einer gleichzeitig injizierten untertödlichen Bakterienmenge bleibt nicht mehr genug übrig, um eine komplette Lösung der Bakterien und somit die Rettung des Tieres durchzuführen; das Tier stirbt durch den Zusatz freier Rezeptoren bei untertödlicher Bakteriendosis!

Was die zweite Voraussetzung, von Giften, betrifft, so drängt sie sich noch viel mehr auf: freilich handelt es sich bei den meisten „aggressiven“ Bakterien — und gerade bei Typhus und Cholera — nicht um Giftbildner in dem Sinne, wie es für Diphtherie- und Tetanusbazillen zutrifft, d. h. um Bakterien, unter deren Sekretionsprodukten Gifte sind; vielmehr um Bakterien, die nur intrazelluläre Gifte — Endotoxine — bilden. Diese Art von Giften kommt nur zur Wirkung,

wenn der Bakterienleib zerfällt. Dass aber die Bailschen Exsudate bei ihrer Entstehung — und ganz besonders gilt dies für Cholera und Typhus, die zu den leichtest löslichen Bakterien gehören — einen starken Bakterienzerfall bedingen, ist, wie schon gesagt, nicht zu bezweifeln. Wir wissen und haben oben davon gehört — dass Tiere oft (besonders an Cholera) sterben, ohne dass in ihnen lebende Vibrionen nachzuweisen sind; dieser Tod ist nur als Folge der Endotoxinwirkung, die durch die Auflösung der Vibrionen ermöglich wurde, zu begreifen. Dass solche Gifte nun bei einer Infektion eine indifferente Zugabe seien, dass sie nicht einer untertödlichen Bakteriendosis zum Siege über den Organismus sollten verhelfen können, wird niemand erwarten.

Bail hat nun auch die beiden Möglichkeiten des Vorkommens freier Rezeptoren wie von Giften in seinen Exsudaten zunächst zugegeben.

Es ist bei der Entstehungsgeschichte der Aggressintheorie nur natürlich, dass Bail vor allem die erstgenannte der beiden Möglichkeiten, die seine Auffassung ausschliessen konnten, zu widerlegen suchte. Die Typhus- und Cholerastudien treten ja vor allem als eine Kritik der herrschenden Lehre auf. Im Titel verrät sich die Aggressintheorie, die das positive Endergebnis der Kritik ist, noch nicht mit einem Wort; und der Abschnitt, der den Aggressinen gewidmet ist, wie der Abschnitt, der zu ihnen überleitet, treten als zweiter und dritter Beweis gegen die Bedeutung des Pfeifferschen Versuches auf. Wir stellen aber schon hier fest, dass Bail über der in der Hauptsache glücklichen Bekämpfung dieses einen Einwandes des anderen doch zu wenig geachtet hat.

Die Tatsachen und ihre Deutung.

Sämtliche Experimente, mit verschwindenden Ausnahmen, sind auf das Verhältnis zur Theorie der bakteriolytischen Immunität orientiert. Von den zahlreichen Versuchstieren, über die Bails Protokolle berichten, sind nur 3 mit Aggressin, 8 mit Aggressin + Bakterienallein, 39 dagegen mit Aggressin + Bakterien + bakteriolytischem Serum, 27 mit Bakterien + bakteriolytischem Serum allein injiziert.

Zu diesen Zahlen ist allerdings zu bemerken, dass die Injektion von bakteriolytischem Serum zum Teil auch, allerdings unbeabsichtigterweise, der zweiten Frage nach dem Toxingehalt der Exsudate zugute gekommen ist.

Diese Versuche sind alle in Tabelle I zusammengestellt, möglichst vollständig und übersichtlich zugleich, nach Prinzipien, die aus den Angaben der Tabelle selbst zu entnehmen sind. Wir haben das logisch Zusammengehörende zusammengebracht, während Bail eine Anordnung gewählt hatte, wie sie in der historischen Entwickelung seiner Studien

begründet war. Wir glauben die Umordnung unter Hinweis auf den kritischen Zweck unserer Darstellung nicht weiter rechtfertigen zu müssen[1]). (Siehe Tab. I—VII auf S. 846—858.)

Die drei ersten Versuche, die über die Eigenwirkung der Exsudate aufklären sollen, werden eine eingehende Besprechung erst bei der Untersuchung über den Giftgehalt der Exsudate erfahren.

a) Prüfung des Einwandes, es könnte die infektionsbefördernde Wirkung der Exsudate auf der Anwesenheit freier Rezeptoren beruhen.

Dieser Einwand konnte zunächst durch Untersuchung der Exsudate in vitro erfolgen: man konnte Exsudat und antikörperhaltiges Serum mischen und auf quantitativem Wege bestimmen, ob die Wirkung dieser Mischung auf Bakterien gegenüber der des reinen Serums herabgesetzt ist; man konnte auch mit einer Mischung von inaktiviertem Exsudat und Serum die Komplementabsorption versuchen; man konnte endlich sich für die Anwesenheit des lytischen Antigens einen Wahrscheinlichkeitsgrund durch den Nachweis von anderen Antigenen verschaffen, die mit den lytischen zusammen vorzukommen pflegen, aber sich leichter verraten (Präzipitogen). Bail hat in den vorliegenden Studien auf diese Versuche in vitro verzichtet und sich auf den Versuch in vivo beschränkt.

Sein Gedankengang ist dabei der folgende:

Beruht die Wirkung der Exsudate auf ihrem Rezeptorengehalt, so muss sich bei Zugabe von Aggressin und bakteriolytischem Serum zu einer Dosis Bakterien die Bakteriolyse gegenüber derjenigen, die bei Injektion von Bakterien- und bakteriolytischem Serum ohne Aggressinzusatz auftritt, herabgesetzt, wenn nicht gänzlich aufgehoben zeigen. Hierin wird man Bail nur beipflichten können und man wird auch zugestehen dürfen, dass auf diesem Weg ebenfalls leicht und sicher zum Ziel zu kommen ist.

---

[1]) Um das Auffinden bestimmter Versuche der Bailschen Arbeit in unserer Tabelle zu erleichtern, setzen wir folgende Orientierungstafel hierher (die Nummern Bails römisch, die unserer Tabelle arabisch):

XXVI. 8.	XXXII. (als unwesentlich weggelassen)	XXXVI. 4.	XLII. 17.
XXVII. 9.		XXXVII. 5.	XLIII. 18.
XXVIII. 10.		XXXVIII. 7.	XLIV. 16.
XXIX. 11.	XXXIII. 1.	XXXIX. 14.	XLV. 19.
XXX. 12.	XXXIV. 2.	XL. 6.	XLVI. 20.
XXXI. 13.	XXXV. 3.	XLI. 15.	XLVII. 21.

XLVIII. Immun.-Vers. (Tab. VI).	LI. Einfluss der Leukozyten auf die „A.“-Bildung . 22.
XLIX. „ „ („ VI).	
L. „ „ („ VI).	LII. „ „ „ 23.

In diesem Gedanken ist das Schema der Versuche — und wie angedeutet, trifft dies für fast sämtliche Versuche zu — gegeben, die mit der Frage der freien Rezeptoren sich beschäftigen.

Sehen wir uns die Versuche auf diese Frage hin an unter Berücksichtigung der Gründe, die Bail selbst gegen die Anwesenheit der freien Rezeptoren in seinen Exsudaten ins Feld führen kann.

Da drängen sich nun allerdings die Erfahrungen bei Cholera auf. Bail beruft sich insbesondere auf Versuch XLI (15 der Tabelle), der in der Tat einen durchaus eindeutigen Verlauf zeigt.

Versuch XLI.

Als Aggressin dient Exsudat eines Choleratieres β, das mit 0,25 % Karbol sterilisiert war.

Nr.	Serum + Bazillen	Tot	Bemerkungen
35	Zuerst 0,5 ccm Aggressin, gleich darauf 1/2 Öse Cholerakultur + 0,008 ccm Serum „Edith".		Vollständiger Körnchenzerfall nach 3/4 Std. Lebt ohne Krankheit gezeigt zu haben.
36	1,5 ccm Aggressin sonst wie 35.		Wie 35. Das Tier war nach 6 Std. typisch cholerakrank und äusserst hinfällig, erholte sich aber unter starker Abmagerung.
37	3 ccm Aggressin sonst wie 35.	Ca. 40 St.	Vollständiger Körnchenzerfall nach 3/4 Std. Der Leukozytenzufluss, der bei 35 und 36 nach 3 und 6 Std. stark auftrat, war hier nur sehr schwach. Das Tier zeigte nach 5 Std. das Bild der schweren Choleraperitonitis. Erst nach 8 Std. traten Leukozyten auf. Das Tier starb nach ca. 40 Std., hatte wenig, sehr leukozytenreiches Exsudat, spärliche, fibrinöse Auflagerungen auf der Leber. Vibrionen und Granula waren nicht zu finden, ein Ausstrich von 1 Öse Exsudat lieferte 1 Cholerakolonie.
38	Wie 35 mit Na-Cl-Lösung statt Aggressin.		Vollständiger Körnchenzerfall nach 3/4 Std. Lebt ohne Krankheit gezeigt zu haben.

Die Choleraversuche im ganzen zeigen an 16 Tieren, mit einer einzigen Ausnahme, dass die Auflösung der Vibrionen durch bakteriolytisches Serum auch bei Zusatz von Exsudat ganz unbehindert vor sich geht; nur ein einziges Tier stirbt trotz Serumzusatz an der Infektion (es ist ein Tier, Versuch 20

Tabelle

Die Aggressinversuche Bails aus „Untersuchungen

Laufende Nummer	Nummer des Versuches im Original	Art der Infektion	Verwendetes Bakterienmaterial	Intraperitoneal					
				Bakterien allein			Aggressin allein		
				Bakter.-Dosis	Nummer	Eintritt des Todes			
1.	XXXIII.	Chol.	Kultur-Baz.	1/2 Öse	(55)	—	2 cc	(50)	† 27 St. B. †[1])
2.	XXXIV.	„	„	1/8 Öse	(127)	—	3 cc	(128)	† 16 St. B. ††††
3.	XXXV.	Typh.	„	1/16 Öse	(122)	—	2,5	(124)	† nachts B. †††?
4.	XXXVI.	Typh.	Kultur-Baz.	1/4 Öse	(13)	nachts B. †††	—	—	—
5.	XXXVII.	„	„	1 Öse	(32)	—	—	—	—
				„	—	—	—	—	—
6.	XL.	„	„	1/4 Öse	—	—	—	—	—
				„	—	—	—	—	—
				„	—	—	—	—	—
					—	—	—	—	—
7.	XXXVIII.	Typh.	Kultur-Baz.	?	—	—	—	—	—
				?	—	—	—	—	—
			TierischeBaz.	?	—	—	—	—	—
				?	—	—	—	—	—
8.	XXVI.	„	„ „	0,25 cc Susp.	(61)	† 9 St. B. ††††	—	—	—
9.	XXVII.	„	„ „	0,25 cc Susp.	(65)	† abends B. ††† (?)	—	—	—

[1]) B † bedeutet: Bakterien im Exsudat vorhanden, †† ziemlich reichlich, ††† reichlich, †††† sehr reichlich.

I.

über Typhus- und Cholera-Immunität“ (97).

injiziert wurde

Bakterien + Aggressin			Bakterien + lyt. Immunserum			Bakterien + lyt. Immunser. + Aggress.				Vorbehandlung des Aggressins
Aggress.-Dosis	Nummer	Eintritt des Todes	Serum-Dosis	Nummer	Eintritt des Todes	Serum-Dosis	Aggress.-Dosis	Nummer	Eintritt des Todes	
2 cc	(54)	† ca. 30 St. B. ††††	—	—	—	—	—	—	—	„A.“ nur leicht mit Chloroform sterilisiert.
3 cc	(126)	† 18 St. B. ††††	—	—	—	—	—	—	—	„A.“ nicht steril.
1 cc	(125)	—								
2,5 cc	(120)	† nachts B. ††††?	0,06 cc E.	(123)	—	0,06 E.	2,5 cc	(121)	† 20 St. B. †††	?
1 cc	(119)	† nachts B. ††††								
2 cc	(12)	nachts B. †††	0,06 E.	(11)	—	0,06 E.	2 cc	(10)	12 St. B. (††††)	Durch Chlor. part. sterilisiert.
—	—	—	—	—	—	0,05	2,5	(30)	> 15 St. B. (††††)	Durch Carb. part. sterilisiert.
—	—	—	—	—	—	0,05	2,5	(31)	> 15 St. B. (††††)	Nicht sterilisiert.
—	—	—	—	—	—	0,08 E.	0,5	(144)	20—22 St. B. (††††)	Nicht sterilisiert.
—	—	—		—	—	0,08 E.	1,5	(145)	20 St. B. ††† (?)	Nicht sterilisiert.
—	—	—		—	—	0,08 E.	1,5	(146)	—	NB. Aggr. nicht ster., ab. erhitzt.
—	—	—		—	—	0,08	1,5	(147)	—	NB. Aggr. nicht ster., aber ohne Bakterien.
—	—	—	0,15	(103)	—	0,15	2,5	(104)	nachts B. ††† (?)	
—	—	—	—	—	—	0,25	2,5	(100)	† 3. Tage B. O.	
—	—	—	0,15	(101)	22 St. B. †††† (?)	0,15	2,5	(102)	nachts B. ††† (?)	
—	—	—	—	—	—	0,25	2,5	(99)	nachts B. †††† (?)	
1,3	(60)	† 9 St. B. ††††	0,075	(59)	† nachts B. ††††	0,075	1,5	(58)	† nachts B. ††††	
—	—	—	0,075	(63)	† nachts B. ††† (?)	0,075	1,5	(62)	† nachts B. ††† (?)	

Laufende Nummer	Nummer des Versuches im Original	Art der Infektion	Verwendetes Bakterienmaterial	Intraperitoneal					
				Bakterien allein			Aggressin allein		
				Bakter.-Dosis	Nummer	Eintritt des Todes			
10.	XXVIII.	Typh.	Kultur-Baz.	Doppelte Menge der tierischen	(71)	† nachts B. ††† (?)	—	—	—
			Tier. Baz.	1/12 des Satzes	(70)				
11.	XXIX.	„	Kultur-Baz.	1 Öse	—	—	—	—	—
			Tier. Baz.	weniger					
			„ „	„					
12.	XXX.	„	Kultur-Baz.	2/3 Öse	—	—	—	—	—
			Tier. Baz.	1/3 Öse					
				„					
13.	XXXI.	„	Kultur-Baz.	1/2 Öse	—	—	—	—	—
			Tier. Baz. v. 151	„					
			Tier. Baz. v. 145	ca. ½ Öse					
14.	XXXIX.	„	Kultur-Baz. + Tier. Baz.	1/2 Öse	(118)	nachts B.††††(?)	—	—	—
15.	XLI.	Chol.	Kultur-Baz.	1/2 Öse	—	—	—	—	—
				„					
				„					
16.	XLIV.	„	„	1/2 Öse	(55)	—	—	—	—
				„					
				„					

injiziert wurde										Vorbehandlung des Aggressins
Bakterien + Aggressin			Bakterien + lyt. Immunserum			Bakterien + lyt. Immunser. + Aggress.				
Aggress.-Dosis	Nummer	Eintritt des Todes	Serum-Dosis	Nummer	Eintritt des Todes	Serum-Dosis	Aggress.-Dosis	Nummer	Eintritt des Todes	
—	—	—	0,075	(69)	—	0,075	1,5	(67)	† 25 St. B. (†††)	
			0,075	(68)	† nachts B. ††† (?)	unbrauchbar				
—	—	—	0,15	(103)	—	—	—	—	—	
			0,15	(101)	† 22 St. B. ††† (?)					
			0,25	(102)	† nachts B. ††† (?)					
—	—	—	0,075	(116)	—	—	—	—	—	
			0,075	(115)	† nachts B. ††† (?)					
			0,15	(114)	† nachts B. ††† (?)					
—	—	—	0,1	(154)	—	0,1	2	(155)	† nachts B. ††† (?)	
			0,1	(153)	† nachts B. ††† (?)					
			0,075	(151)	† nachts B. ††† (?)					
—	—	—	0,1 E.	(112)	—	0,1 E.	0,75	(110)	—	
						0,1	3	(111)	B. †††† (?) nachts	
—	—	—	0,008 E.	(38)	—	0,008 E.	0,5	(35)	—	A. durch Carb. sterilisiert.
						0,008 E.	1,5	(36)	—	A. durch Carb. sterilisiert.
						0,008 E.	3,0	(37)	40 St. B. O.[1]	A. durch Carb. sterilisiert.
2 cc	(54)	30 St. B. ††††	0,001 E.	(57)	—	0,001 E.	2	(53)	—	A. durch Chlor. sterilis. (ganz ?).
			0,1 E.	(56)	—	0,01 E.	2	(52)	5 Tage B. O.	A. durch Chlor. sterilisiert.
						0,1 E.	2	(51)	4½ Tage B. O.	A. durch Chlor. sterilisiert.

1) Der Bakterienbefund mikroskopisch negativ; kulturell, in einigen Fällen, noch positiv.

Laufende Nummer	Nummer des Versuches im Original	Art der Infektion	Verwendetes Bakterienmaterial	Intraperitoneal					
				Bakterien allein			Aggressin allein		
				Bakter.-Dosis	Nummer	Eintritt des Todes			
17.	XLII.	Chol.	Tier. Baz.	ca. 1 cc Susp.	(43)	13—22 St. B. ††† (?)	—	—	—
18.	XLIII.	„	„ „	ca. 1 cc Susp.	(47)	12 St. B. ††† (?)	—	—	—
				„					
19.	XLV.	„	„ „	(?) 1 cc Susp.	—	—	—	—	—
				„					
20.	XLVI. [1]	„	„ „	(?) 4 Tr. Susp.	(141)	nachts B. ††† (?)	—	—	—
				„					
				„					
21.	XLVII.	„	Kultur-Baz. + Tier. Baz. für Kontr.	1 Öse + 1 Tr. Susp.	(95)	nachts B. †††† (?)	—	—	—
22.	LI. [1]	„	Kultur-Baz.	1 Öse	(92)	nachts B. †††† (?)	—	—	—
				„					
				„					
23.	LII. [1]	„	Tier. Baz.	4 Tr.	—	—	—	—	—
				„					

[1]) NB. Das Tier, das das Aggressin zu diesem Versuche lieferte, hatte 24 Stunden vor der Infektion einige ccm steriler Bouillon erhalten; die Bauchhöhle war also zur Zeit der Infektion leukozytenreich.

injiziert wurde										
Bakterien + Aggressin			Bakterien + lyt. Immunserum			Bakterien + lyt. Immunser. + Aggress.				Vorbehandlung des Aggressins
Aggress.-Dosis	Nummer	Eintritt des Todes	Serum-Dosis	Nummer	Eintritt des Todes	Serum-Dosis	Aggress.-Dosis	Nummer	Eintritt des Todes	
—	—	—	0,005 E.	(42)	—	0,005 E.	3	(41)	> 12 St. B. O.[1]	A. nicht sterilisiert.
—	—	—	0,001 E.	(46)	—	0,001 E.	2	(45)	40 St. B. O.	A. nicht sterilisiert.
						0,1	2	(44)	7 St. B. O.[1]	A. nicht sterilisiert.
—	—	—	0,001 P.	(132)	—	0,001 P.	3	(130)	nachts B. O.[1]	A. nicht sterilisiert.
						0,001 P.	3	(131)	22 St. B. O.[1]	A. durch Chlor. sterilisiert.
—	—	—	0,001 P.	(140)	—	0,001	0,75	(137)	—	A. nicht sterilisiert.
						0,001	2,25	(138)	10 St. B. ††	A. nicht sterilisiert.
						0,001	2,25	(139)	—	NB. A. nicht ster., aber erhitzt.
—	—	—	0,001 P.	(94)	—	0,001 P.	4,5	(93)	—	A. nicht sterilisiert.
—	—	—	0,001 P.	(88)	—	0,001 P.	1,5	(88)	—	
						0,001 P.	3,0	(89)	—	
						0,001 P.	4,5	(90)	—	
—	—	—	—	—	—	0,001 P.	0,75	(135)	—	
						0,001 P.	2,25	(136)	† 9 T. B. O.	

[1]) Siehe Anm. auf S. 849.

Tabelle II.

Zusammenstellung der wichtigsten Daten von Tabelle I.

Bakterienspezies	Art der verwendeten Bakterien	Bakteriolyt. Serum allein					Bakt. Serum + Aggr.			Serum-Dosis	Aggressin-Dosis	Zeit des Todes für das zweite Tier	
		Eigene Nummer	Versuchs-Nummer bei Bail	Nummer des Tieres	Ausgang des Versuches	Bakterien-Befund	Nummer des Tieres	Ausgang des Versuches	Bakterien-Befund				
Typhus	Kultur-Baz.	3.	XXXV.	(123)	∞ [1]		(121)	†	†	0,06	2,5	20	
		7.	XXXVIII.	(103)	∞		(104)	†	†	0,15	2,5	nachts	Bedeutung der Serummenge! (Grösste Serummenge, die im Versuch angewandt!)
							(100)	†	0	0,25	2,5	3. Tage	
		10.	XXVIII.	(69)	∞		(67)	†	†	0,075	1,5	25 Std.	
		13.	XXXI.	(154)	∞		(155)	†	†	0,1	2	nachts	
		5.	XXXVII.				(30)	†	†	0,05	2,5	15 Std.	
							(31)	†	†	0,05	2,5	15 Std.	
		6.	XL.				(144)	†	†	0,08	0,5	20—22 Std.	
							(145)	†	†	0,08	1,5	20 Std.	
		11.	XXIX.	(103)	∞					0,15			
		12.	XXX.	(116)	∞					0,075			
	Tier. Baz.	7.	XXXVIII.	(101)	†	†	(102)	†	†	0,15	2,5	nachts	
							(99)	†	†	0,25	2,5	„	
		8.	XXVI.	(59)	†	†	(58)	†	†	0,075	1,3	„	

		9.	XXVII.	(63)	†	†	(62)	†	†	0,075	1,5	nachts	
		10.	XXVIII.	(68)	†	†				0,075			
		11.	XXIX.	(101)	†	†				0,15			
				(102)	†	†				0,25			
		12.	XXX.	(115)	†	†				0,075			
				(114)	†	†				0,15			
		13.	XXXI.	(153)	†	†				0,1			
				(151)	†	†				0,075			
Chol.	Kultur-Baz.	15.	XLI.	(38)	∞		(35)	∞		0,008	0,5		Bedeutung der Aggressinmenge!
							(36)	∞		0,008	1,5		
							(37)	†	0	0,003	8,0	40 Std.	
		16.	XLIV.	(57)	∞		(53)	∞		0,001	2		Bedeutung der Serummenge!
				(56)	∞		(52)	†	0	0,01	2	5. Tage	
							(51)	†	0	0,1	2	4½ Tage	
	Tier. Baz.	17.	XLII.	(42)	∞		(41)	†	0	0,005	3	ca. 12 Std.	
		18.	XLIII.	(46)	∞		(44)	†	0	0,001	2	40 Std.	Bedeutung der Serummenge!
							(45)	†	0	0,1	2	7 Std.	
		19.	XLV.	(132)	∞		(130)	†	0	0,001	3	nachts	Aggressin nicht sterilisiert.
							(131)	†	0	0,001	3	22 Std.	Aggr. mit Chloroform steril.
		20.	XLVI.	(140)	∞		(137)	∞		0,001	0,75		Bedeutung der Aggressinmenge!
							(138)	†	(†)	0,001	2,25	10 Std.	

[1]) Bedeutet überlebt!

Tabelle III.

Bails Versuche mit Choleravibrionen (Nr. 98).

Untersuchungen über das Verhältnis des bakteriolytischen Immunserums zum Aggressin.

I. Gleichzeitige Injektion von lytischem Immunserum und Vollexsudat (= „tierische" Bazillen + „Aggressin").

Nummer und Ort des Versuches	Bakterien-Aggressin-Mischung allein					Bakter.-Aggr.-Mischung + Imm.-Ser.				
	Aggressin-bakterien-Dosis	Nummer des Tieres	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches	Bakterien-Befund	Aggressin-Bakterien-Dosis	Nummer des Tieres	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches	Bakterien-Befund
I. S. 310	0,4 cc E.[1]) 263	(271)		† 20 St.	†††	0,001 cc	(270)		† 24 St.	†††
	0,4 cc E. 271	(272)		überlebt		0,001 cc	(273)		überlebt	
II. S. 313	2 cc E. 283	(285)		† 8 St.	†††	0,002 cc	(284)		† 4. Tage	0
	0,5 cc E. 286	(288)		† 11 St.	†††	0,001 cc	(287)		nachts > 11 ?	†††
III. S. 314	1,5 cc E. 298	(303)	350 g	† nachts	†††	0,02 cc	(302)	350 g	† 40 St.	0
	1,5 cc E. 304	(307)	490 g	† 14 St.	††††	0,02 cc	(308)	510 g	überlebt (starke Abmag.)	
	1,25 cc E. 307	(309)		† 10 St.	††††	0,02 cc	(310)		† 4. Tage	0
	1,5 cc E. 309	(314)	390 g	† nachts	††††(?)	0,02 cc	(315)	375 g	überlebt (starke Abmag.)	

[1]) „E" bedeutet Exsudat; die nebenstehende Nummer ist die Nummer des Tieres, dem das Exsudat entstammt.

Tabelle IV.

II. Nachträgliche Injektion von „Aggressin“ nach Vollendung der Bakteriolyse.

(Versuche über das Verhältnis von bakteriolytischem Immunserum und „Aggressin“, II.)

Nummer des Versuches und Seitenzahl	Bakterien + lyt. Immun-Serum allein						Bakterien + lyt. Immun Serum + (gleichzeitig!) „Aggressin“						Bakterien + lyt. Immun-Serum + (nach der Bakteriolyse!) „Aggressin“					
	Bakterien-Dosis	Immun-Serum-Dosis	Nummer des Tieres	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches	Bakterien-Befund	Immun-Serum-Dosis	„Aggressin“-Dosis	Nummer des Tieres	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches	Bakterien-Befund	Immun-Serum-Dosis	„Aggressin“-Dosis	Nummer des Tieres	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches	Bakterien-Befund
I. S. 310	1 Öse Kultur												0,001	3,5 +261 +260	(267)		† 32 St.	0*
							0,001	3 E. 262	(268)		† 2. Tage	?	0,001	3 E. 262	(269)		† nachts	0*
II. S. 313	1 Öse Kultur						0,001	2 E. 286	(289)	200 g	† nachts	0*	0,001	2 E. 286	(290)	240 g	† nachts	0*
III. S. 316	1 Öse Kultur	0,02	(301)	175 g	überlebt		0,02	3,5 E.297?	(299)	200 g	† nachts	0*	0,02	3,5 E. 297	(300)	205 g	† nachts	0*
	Tier-Baz. (bei 305 1 Öse Kultur)	0,02	(306)	225 g	† 2. Nacht	(+)							0,02	2 E. 303	(305)	220 g	† nachts	0*

* Der Bakterienbefund mikroskopisch negativ!

Tabelle V.

Versuch über Neutralisation des Cholera-„Aggressins“ durch Leukozyten.

Seitenzahl	Bakterien + lyt. Immun-Serum allein						Bakterien + lyt. Immun-Serum + unverändertes „Aggressin“						Bakterien + lyt. Immun-Serum + durch Leukozyten neutral. „Aggressin“					
	Bakterien-Dosis	Immun-Serum-Dosis	Nummer des Tieres	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches	Bakterien-Befund	Immun-Serum-Dosis	„Aggressin“-Dosis	Nummer des Tieres	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches	Bakterien-Befund	Immun-Serum-Dosis	„Aggressin“-Dosis	Nummer des Tieres	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches	Bakterien-Befund
S. 317 f.	1 Öse Kultur	0,02	(313a)	165 g	überlebt		0,02	? cc E. 304	(313)	225 g	† 1. Nacht	0 [1]	0,02	? cc E. 304	(312)	210 g	† 5. Nacht	0
	1 Öse Kultur						0,02	2 cc E. 309	(317)	200 g	† 2. Nacht	0 (?)	0,02	2 cc E. 309	(316)	200 g	überlebt (2 Tage krank)	
	1 Öse Kultur						0,02	1,5 cc E. 314	(319)	210 g	† 31 St.	0 [1]	0,02	1,5 cc E. 314	(318)	205 g	überlebt (stark krank)	

[1]) Befund mikroskopisch negativ!

Tabelle VI.

Bails Versuche mit dem Typhusbazillus über Immunität (Nr. 97, 99).

I. Aktive „Aggressin"-Immunität".

Vergleich der aktiven „Aggressin"-Immunität mit der passiven bakteriolytischen.

Ort des Versuches	Infektionsmaterial	Normales Tier. Zusatz von bakteriolytischem Immun-Serum				Immun-Tier, mit „Aggressin" vorbehandelt. Kein Zusatz			
		Nummer d. Tieres	Serumdosis	Ausgang des Versuches	Bakterien Befund	Nummer d. Tieres		Ausgang des Versuches	Bemerkungen
S. 362 f.	1 Öse Kultur Baz. + 2 cc Aggr.	(158)	+ 0,08 I.-Ser.-E.:	† 12 St.	B. †††	(J_3)	(kein Ser.)	überlebt	(ohne Krankh.)
	ca. 1/3 Ösen tierischer Bazillen	(225)	0,1 I.-Ser.-E.:	† nachts	B. †††	(J_4)	„ „	„	(1 Wch. Abmag.)
	1 cc bakterienhalt. Exsudates	(229)	0,25 I.-Ser.-E.:	† nachts	B. ††† (?)	(J_5)	„ „	„	(n. wen. Abmag.)
S. 3	1,5 cc „ „ „		Kein Serum	† (wann?)	B. †††(?)	(I_{10})	„ „	„	(Krankh.?)
	1,5 cc „ „ „ [1]					(I_{11})	„ „	„	(„ ?)

[1]) Dasselbe Exsudat (340), wie im zweitnächsten Versuch.

Tabelle VII.

Bails Versuche mit Typhusbazillen über Immunität (aus Nr. 99).

II. Passive „Aggressin"-Immunität.

Vergleich der Wirkung von bakteriolytischem und „antiaggressivem" Immunserum.
(Nur mit tierischen Bazillen vorgenommen.)

Ort des Versuches	Infektionsmaterial	Impfung mit bakteriolytischem Serum				Impfung mit „antiaggressivem" Serum: 1. vom Meerschweinchen			Impfung mit „antiaggressivem" Serum: 2. vom Kaninchen			
		Nummer d. Tieres	Serum-Dosis	Ausgang des Versuches	Bakterien-Befund	Nummer d. Tieres	Serum-Dosis	Ausgang des Versuches	Nummer d. Tieres	Serum-Dosis	Ausgang des Versuches	Bakterien-Befund
S. 3.	Tier-Baz. (Dos.?)	(340)	0,1	† nachts	†††	(336)	1,0	überlebt	(337)	1,0	überlebt	
						(338)	0,2	„	(339)	0,2	„	
S. 4.	1,5 bakterienhalt. Exsud.	(345)	0,1	† 7½ St.	†††	(344)	0,5	„	(342)	0,5	† nachts	†††
	+ ca. ½ Öse Kulturbaz.					(343)	0,1	„	(341)	0,1	† 8 Std.	†††

[XLII], das eine rasch tötende Bakterienmenge, die kleinste überhaupt verwendete Serumdosis und ein Aggressinquantum erhalten hat, das dem Maximum nahe lag; ausserdem hatten „tierische“ Bazillen zur Infektion gedient, wovon noch die Rede sein wird). Soweit entsprechen also diese Versuche in völliger gegenseitiger Übereinstimmung den Erwartungen Bails.

Wie soll man es aber vom Standpunkt Bails aus verstehen, dass trotz vollständiger Bakteriolyse (nur kulturell waren im Exsudat noch ganz vereinzelte Vibrionen nachzuweisen, sowie mikroskopisch in den zelligfibrinösen Belägen des Leberrandes Degenerationsformen, durch die interzelluläre Lagerung vor der völligen Zerstörung durch die Säfte geschützt), dass trotz der Bakteriolyse mehr als zwei Drittel (9 von 13) der Tiere starben? Diese Frage soll im Kapitel über den Toxingehalt der Exsudate erörtert werden.

Sehen wir uns erst nach dem Verhalten der Bakteriolyse in den Typhusfällen um! Diese stehen erstaunlicherweise in vollem Gegensatz zu den eben besprochenen.

Um dies recht deutlich zu machen, drängen wir die Daten der Tabelle I, soweit sie hier in Betracht kommen, noch etwas enger zusammen, in Tabelle II.

Die Typhus- wie die Cholerafälle sind in dieser Tabelle in zwei Kategorien geteilt, je nachdem die Infektion mit gewöhnlichen Kulturbazillen (aus Agarkulturen) oder aber mit sogenannten tierischen Bazillen geschah, d. h. Bazillen, die dem Exsudat eines der Infektion erlegenen Tieres direkt entnommen, von der anhaftenden Flüssigkeit in der Zentrifuge getrennt worden waren. Dass die Verwendung der einen oder anderen Art von Bakterien von allergrösster Bedeutung ist, wird, was den Typhusbazillus betrifft, aufs allerdeutlichste sichtbar.

Während nämlich Kulturbazillen vom bakteriolytischen Serum in den vorliegenden Versuchen ausnahmslos vernichtet werden, setzen sich die tierischen Bazillen trotz dem Serum ebenso ausnahmslos durch. Bei Cholera war von einem solchen Unterschiede nichts zu bemerken gewesen. Die Bedeutung dieses Befundes wird alsbald klar werden. Vorläufig bemerken wir nur, dass dieser Unterschied kein völlig überraschender sein konnte, nachdem Bail schon vor längerer Zeit gezeigt hatte, dass „tierische“ Bazillen der Agglutination nicht mehr zugänglich sind.

In Tabelle II tritt aber ausser diesem noch ein anderer Unterschied zwischen Typhus und Cholera ebenso deutlich wie der andere zutage: während nämlich bei Cholera unter dem Zusammenwirken von Bakterien, bakteriolytischem Serum und „aggressivem“ Exsudat zwar die

meisten, aber doch nicht alle Tiere (von 13 nur 9), und diese mit einer einzigen Ausnahme bei steriler Bauchhöhle (mit der gemachten Einschränkung) starben, erlagen in den Typhusversuchen nicht nur alle entsprechend behandelten ausnahmslos, sondern sie boten auch bei der Obduktion das Bild einer schweren Infektion: Die Bakterien hatten sich trotz dem Serum vermehrt, und zwar die Kulturbazillen anscheinend (bestimmte Angaben fehlen!) in gleicher Weise wie die tierischen.

Diese Versuche ohne weiteres gegen Bail zugunsten der Annahme freier Rezeptoren ins Feld zu führen, geht aber deshalb nicht an, weil man ganz dieselbe Ohnmacht bei ausschliesslicher Verwendung von Serum — ohne aggressives Exsudat! — mit tierischen Bazillen zusammen beobachten kann. Eine Erklärung hierfür, die allen Tatsachen gerecht wird, kann erst im Kapitel über den Giftgehalt der Exsudate versucht werden. Bail selbst hat auf eine Erklärung verzichtet. Er hat sonderbarerweise die Typhusversuche denen über Cholera vorangestellt mit der Begründung (S. 346 unten), „dass alles, worauf es ankommt, bei den widerstandsfähigen Typhusbazillen leichter, schneller und klarer zu sehen ist, als bei dem empfindlichen Choleravibrio." Nun ist freilich „die Erscheinung, dass bei der Verwendung von Aggressin ein bakterizides Immunserum nicht mehr schützt" (S. 346 Mitte), bei Typhus sehr leicht zur Anschauung zu bringen, bei Cholera schwerer. Aber, was ist denn damit für die Aggressintheorie gewonnen? Auch gegenüber tierischen Bazillen schützt das Serum nicht! Gerade das, was bei Typhus nicht, dagegen bei Cholera so schön zu sehen war, die völlige Lösung trotz Aggressinzusatz, war ja, nach seiner eigenen Auffassung, geeignet, die Bedeutung der Bakteriolyse herabzusetzen, während die Verhältnisse bei Typhus eigentlich nur Rätsel boten. (Freilich lag kein zwingender Grund vor, für das Ausbleiben der Serumwirkung gegenüber der Kombination von Kulturbazillen mit Aggressin einerseits, gegenüber tierischen Bazillen ohne Zusatz andererseits ein und dieselbe Ursache anzunehmen; diese Möglichkeit zur Erklärung heranzuziehen, hat Bail später wenigstens die Neigung verraten [vgl. unten S. 865]).

Zunächst zieht er jedoch verschiedene andere Möglichkeiten zur Erklärung dieser „nicht vorauszusehenden und schwer zu erklärenden Wirkung der Aggressine" (S. 346 Mitte) heran, darunter auch die, die gerade ausgeschlossen werden sollte, indem er S. 350 sagt: „Natürlich liegt es nahe, an jene Wirkungen zu denken, die man Antikomplementen und Antiimmunkörpern zuschreibt. Es ist aber kaum verständlich, wie so ein normales Tier, das einer höchstens 15 Stunden dauernden Typhusinfektion unterliegt, in dem von Bazillen wimmelnden Exsudate Antikomplemente und Antiimmunkörper ausbilden könnte. Dagegen sprechen auch noch andere Gründe, die gleichzeitig gegen einen anderen Er-

klärungsversuch angeführt werden können. Es wäre nämlich im Sinne der herrschenden Anschauung an die „freien Rezeptoren“ von Neisser und Shiga zu denken, die ins Exsudat infolge Auflösung von Bakterien od. dgl. übergegangen wären. Besetzung solcher mit dem Serumimmunkörper würde denselben für die frischen, eingespritzten Bazillen unwirksam machen.“

Wenn Bail das Mitspielen von Antikomplementen und Antiimmunkörpern für wenig wahscheinlich hält, wird man ihm beipflichten können; kaum verständlich wird es aber jedermann erscheinen, wie er die letzte Möglichkeit, die, wie wir hoffen gezeigt zu haben, von vornherein grosse Wahrscheinlichkeit für sich hatte, mit den Worten hinter sich werfen kann (S. 351 oben): „Es soll hier nicht untersucht werden, ob diese Vorstellungsweise möglich ist“ und wie er sich dabei plötzlich auf die Verhältnisse bei Cholera berufen kann, bei der doch alles viel weniger deutlich sein soll. Bei Cholera fand allerdings, wie wir sahen, die Lösung in vollem Umfang statt, während sie bei Typhus zwar „unleugbar, aber unvollständig“ in Erscheinung trat. Wie kann man aber ohne Festsetzung der Grenzwerte sagen, dass nicht auch bei Cholera eine gewisse Hemmung vorhanden ist? Wir haben gesehen, dass bei Cholera in einem Falle die Lösung nur unvollständig war (Versuch 20 [XLVI], Tier 158); wir haben Gründe, anzunehmen, dass da kein Zufall vorliegt: die Kontrolle überlebte; es überlebte auch ein Tier, das dieselbe Bakterien- und Serumdosis, aber nur den dritten Teil des Aggressins erhielt. Es liegt hier also offenbar zwischen Typhus und Cholera kein prinzipieller, sondern ein gradueller Unterschied vor. Beim Typhus haben wir das Gegenstück zum eben besprochenen Fall: Das Tier, das die grösste Serum-Dosis erhielt, löste die Bakterien vollständig auf trotz dem Aggressin (Versuch 7 [XXXVIII], Tier 100).

Diese Tatsachen sprechen doch deutlich genug.

Bail mag sich so rasch bei einer durchaus ungenügender Klärung der Sachlage beruhigt haben, weil er im Verhalten des Typhus wie der Cholera unter Einnahme bald dieses, bald jenes Standpunktes einen Beweis gegen die Bedeutung des Pfeifferschen Versuchs erblickte (S. 342 Mitte).

Im Falle des Ausbleibens der Lösung im Aggressinversuch, bei Typhus, sah Bail ein Argument gegen Pfeiffer in der Tatsache selbst; dies Argument war zunächst nicht stichhaltig, da es vom selben Vorwurf getroffen wurde, den Bail gegen Pfeiffer erhob, dass nämlich die Verhältnisse des Experiments, wie sie innerhalb der Bauchhöhle herrschen (Peritoneum = Reagenzglas!) den natürlichen in den Geweben nicht entsprechen; es war aber dies Argument auch über-

flüssig, da die Bedeutung der Lyse in den Säften mit viel besseren Gegengründen bestritten werden konnte: dem Ausbleiben der Lyse in den Organen, vor allem aber der Unempfindlichkeit der tierischen Bazillen, die ja bei der natürlichen Infektion eine so grosse Rolle spielen.

Und andererseits der Eintritt der Lösung, bei Cholera? Nun, man sollte meinen, hier hätte sich die Bakteriolyse bewährt. Bail ist anderer Meinung; dass die Tiere trotz der Lyse eingehen, soll wiederum die Ohnmacht der lytischen Immunität erweisen (diesen Vorwurf erhebt übrigens Bail, wie wir schon sahen, zu wiederholten Malen bei den verschiedensten Gelegenheiten). Wir können, ohne uns hierdurch irgendwie für die bakteriolytische Immunität verwenden zu wollen, auch hierin Bail nicht folgen; denn auch in diesem Fall liegen künstliche Bedingungen vor, denen in der Wirklichkeit kein Analogon entspricht; unter natürlichen Verhältnissen wird doch ein Organismus nicht mit derartigen Bakterienmengen auf einmal überschwemmt, dass die Bakteriolyse Gifttod zur Folge hätte; mit den wenigen Bakterien, die die natürliche Infektion zu vermitteln pflegen, würde aber eine lytische Fähigkeit, wie sie in obigem Experimente sich geltend machte, reichlich fertig werden, vorausgesetzt, dass sie am Ort der Invasion überhaupt zur Entfaltung käme. Was in den Choleraversuchen fehlte, war der Schutz gegen das freigewordene Endotoxin. Dass die bakteriolytische Immunität aber auch gegen Toxine (Endotoxine) schütze, ist nie behauptet worden. Wenn Bail — um diesen allgemeinen Vorwurf bei dieser Gelegenheit wenigstens zu streifen — gerade hieraus die Berechtigung ableitet, dieser Immunität den Charakter einer echten abzustreiten, so können wir ihm nicht recht geben; wenigstens nicht, solange er die Aggressinimmunität, wie sie in seiner Vorstellung dasteht, den Charakter der Echtheit vindiziert; denn beide Arten der Immunität haben das Wesentliche gemeinsam: sie unterdrücken die Vermehrung des Krankheitserregers, oder, mit Pfeiffers Worten, sie „fassen die Krankheit an der Wurzel“. Gegen die Vergiftung aber schützt die Aggressinimmunität so wenig, wie die lytische. Wir kommen auf die Stellungnahme Bails zu Pfeiffer noch einmal zurück.

Wenn also gegen die Humoralpathologie aus dem Ausgang der Choleraversuche nichts abgeleitet werden kann, trifft dies dagegen für die Ausführungen Bails zu?

Zunächst jedenfalls will es so scheinen; denn die Choleratiere sterben, ohne dass es zur Bakterienvermehrung kommt.

Bail nimmt an, dass die Aggressine dadurch wirken und zum Tode führen, dass sie den Bakterien das Wachstum erleichtern, und zwar durch Abhaltung der Leukozyten, oder doch Behinderung der Phago-

zytose. Die Bakterienvermehrung haben aber die Aggressine in den fraglichen Versuchen dank dem lytischem Serum nicht durchzusetzen vermocht. Dass die eingespritzten Bakterien nicht genug Gift enthielten, um durch die Lösung gefährlich zu werden, zeigen die Kontrollen mit Bakterien und Serum allein. Wurde man nicht unwillkürlich zur Frage gedrängt: Enthalten die Aggressine nicht doch vielleicht selber Gift? Da aber Bail in dem Schutzapparat gegen die Infektion auch den gegen die Intoxikation sieht, nämlich in den Leukozyten, so lag für ihn die Annahme nahe, die Aggressine hätten die an sich ungefährliche Giftmenge, die durch die Bakteriolyse frei geworden war, dadurch zur tödlichen gemacht, dass sie ihre Verarbeitung durch Abhaltung der Leukozyten verhüteten. Bail gab auch gerade angesichts dieser Choleraversuche zu, dass sie den Gedanken an einen Giftgehalt der aggressiven Flüssigkeit hervorrufen. Wir werden sofort sehen, mit was für Gründen er diesen Gedanken von sich weist.

Leider ist Bail auch hier auf dem Boden der Vermutung geblieben. Er hätte wohl durch mehr oder weniger indifferente Mittel (etwa Opium, Milchsäure, Chinin) die Leukozytenabhaltung zustande bringen können, der er die Schuld beimisst, wenn eine indifferente Giftdosis unter Aggressineinfluss zur tödlichen wird; ganz gleichgültig sind diese Mittel natürlich nicht, aber es ist bei ihrer Anwendung wenigsten eine Superposition der beiden Giftwirkungen, des Mittels, das die Leukozyten abhalten soll, und der Bakterien ausgeschlossen, und ausserdem kann die Eigenwirkung, da es sich um wohl charakterisierte Stoffe von konstanter Zusammensetzung handelt, leicht studiert werden. Ein Versuch mit Opium ist, nach einer Fussnote, gemacht worden, aber ohne befriedigendes Ergebnis geblieben, weil die Abhaltung der Leukozyten erst bei Anwendung von Dosen deutlich wurde, die nicht mehr als indifferent betrachtet werden konnten.

Mochte also dieser Weg wenig verlässlich erscheinen, so konnte doch der Versuch, die eigentümlichen Resultate der Choleraversuche als reine Aggressinwirkung zu erklären, dadurch auf seine Berechtigung geprüft werden — das war nach unserer Meinung auch der nächstgelegene Weg —, dass man die „Aggressine" erst auf ihre Giftigkeit untersuchte.

Dies führt uns zur

β) Prüfung des Einwandes, es könnte die infektionsbefördernde Wirkung der Exsudate auf der Anwesenheit von Giften beruhen.

Bail tritt der Frage der Giftigkeit der Exsudate an zwei Stellen näher; erstens S. 355, im Anschluss an die schon besprochenen Choleraversuche; dann noch einmal, im Verlauf einer längeren, allgemeinen Diskussion, auf S. 364.

S. 355 sagt er, im Hinblick auf die Schwierigkeiten, welche die Erklärung der vorstehend kritisierten Versuche an Typhus und Cholera bieten:

„Am nächstliegenden wäre es wohl, an Gift zu denken, wobei zwei verschiedene Gifte in Betracht kommen könnten: solche, welche, wie etwa das Diphtherietoxin, von Bazillen abgeschieden werden und solche, die in den Bazillenleibern sitzen und nur durch Auflösung derselben frei werden. Bekanntlich hat es, trotz des Widerspruches Pfeiffers, nie an Versuchen gefehlt, echte lösliche Gifte des Typhusbazillus und Choleravibrio aufzufinden, und es sei hier nur an die Versuche von Metschnikoff, Roux und Taurelli-Salimbeni erinnert, bei denen der Tierkörper eine grosse, wenn auch nicht unmittelbare Rolle spielte. Es wird aber immer schwer sein, derartige ausgeschiedene Gifte von jenen auseinander zu halten, die durch Auflösung von Bazillenleibern in der Wachstumsflüssigkeit auftreten, und es ist bekannt, dass Pfeiffer jedes Gift des Choleravibrio, das als gelöst angegeben wurde, auf eine Vibrionenauflösung zurückführt. Im Exsudat von Cholera- und Typhusmeerschweinchen finden Zerstörungen von Bazillen offenkundig statt und nichts hindert, mangels jedes Massstabes derartige Auflösungen neben der fortgesetzten Vermehrung in beliebig grossem Umfange vor sich gehen zu lassen. Dann müsste das Cholera- und Typhusexsudat selbst giftig sein. Da aber Pfeiffer stets und mit grosser Entschiedenheit das Fehlen antitoxischer Eigenschaften für die bakteriziden Immusera betont hat, so lassen sich die Aggressinversuche leicht erklären: Das Gift, welches das Exsudat enthält, vermehrt, um das Gift, welches durch Auflösung der neu eingespritzten Vibrionen entsteht, würde das Versuchstier töten. Damit würde der merkwürdige Befund von Tabelle XLIV übereinstimmen, wo Tiere mit grossen Serummengen eher starben, als solche mit kleinen.

„Die Möglichkeit eines derartigen Erklärungsversuchs muss zugegeben werden; doch ist manches damit nicht leicht zu vereinbaren. Zunächst die Typhusversuche; bei diesen findet zwar immer Bakteriolyse geringeren oder höheren Grades, aber ebenso regelmässig Vermehrung statt. Wenn nur der Giftgehalt des Exsudates das Entscheidende wäre, so ist nicht einzusehen, warum die eingespritzten Bazillen nicht einfach aufgelöst wurden, wie in den Kontrolltieren und dann das Tier töteten; Serum ist dazu genug vorhanden und Anfänge der Auflösung finden sich ja zu jeder Zeit. Es muss aber, selbst die Wichtigkeit des Giftes zugegeben, noch etwas im Exsudate vorhanden sein, was die Vermehrung der Bazillen gestattet. Wenn man Tabelle XXXI betrachtet, wo die tierischen Typhusbazillen dem Serum

widerstanden, die Kulturbazillen an sich nicht, wohl aber unter dem Einflusse des Typhusexsudates sich vermehren konnten, so liegt es nahe, zu sagen, dass das Aggressin die Fähigkeit habe, gezüchtete Bazillen auf den Zustand von tierischen zurückzuführen, womit freilich nicht viel gewonnen wäre. Der Befund an Meerschweinchen 138, allerdings der einzige dieser Art, zeigt, dass die Vermehrung trotz offenkundiger Immunserumwirkung auch bei Cholera möglich ist und wahrscheinlich nur von der Stärke des verwendeten Aggressins abhängt. Wenn in der Mehrzahl der Fälle dennoch die Bakteriolyse an den Choleravibrionen vollständig abläuft, so ist der Grund dafür einfach in jener oft hervorgehobenen Hinfälligkeit zu suchen, die ja längst den Choleravibrio vor dem Typhusbazillus zum bevorzugten Gegenstande bakterizider Studien gemacht hat."

Die Argumentation der zweiten Hälfte dieses Zitates muss angesichts der Ansichten, die Bail früher geäussert hat, als eine höchst überraschende bezeichnet werden. Dort hatte Bail, um einen Erklärungsversuch auf Grund der Theorie der Bakteriolyse zurückzuweisen, geschlossen: Die infektionsbefördernde Eigenschaft der „Aggressine" kann nicht auf ihren Gehalt an freien Rezeptoren zurückgeführt werden, denn die Wirkung des Immunserums bleibt durch Aggressinzusatz unbeeinflusst. Jetzt schliesst er: Ausser Gift muss noch etwas anderes im Aggressin enthalten sein; denn unter dem Aggressineinfluss können sich die Bakterien unter Bedingungen halten, wo sie sonst der völligen Auflösung verfallen. Und er bringt sogar gegen die Choleraversuche selbst Argumente vor, die wir oben seiner Auffassung gegenüber vertreten mussten.

Wenn es Fälle gibt — und es gibt zweifellos solche —, wo noch ein Etwas angenommen werden muss, „was die Vermehrung der Bazillen gestattet", so ist für diese Fälle zunächst zu entscheiden, worin dieses Etwas zu suchen ist. Denn dass mit der Vermutung, „dass das Aggressin die Fähigkeit habe, gezüchtete Bazillen auf den Zustand der tierischen zurückzuführen", nicht viel gewonnen ist, gibt Bail selbst zu. Die Berufung Bails auf seinen Versuch XXXI ist schwer verständlich. Da aber hier wiederum alle Bemühungen, der Sache auf den Grund zu kommen, fehlen, ja der nächstliegende Erklärungsversuch — durch Annahme freier Rezeptoren — einfach als offene Frage verlassen wurde, wollen wir hören, ob die weiteren Einwände an sich die genügende Beweiskraft zugunsten der Bailschen Anschauungen haben.

„Weiter spricht gegen die ausschlaggebende Bedeutung der gelösten Bakterienleiber die sehr grosse Unbeständigkeit der aggressiven Eigenschaften. Die Erwärmung durch $^1/_2$ Stunde auf 55—60° vertragen sie nicht mehr, schon Sterilisation des Exsudates mit Chloroform, Toluol

und kleinen Mengen Karbolsäure vermag sie zu schwächen. Derartiger Mittel kann man sich aber ungescheut bedienen, um Choleravibrionen abzutöten und dann ihre Giftwirkung zu studieren. Grosses Gewicht soll übrigens auf diesen Punkt nicht gelegt werden."

Wir glauben auch unsererseits, dass mit diesen Einwürfen angesichts der erst äusserst dürftigen Erfahrungen über die Eigenschaft der Gifte wie der Exsudate nicht viel zu machen ist. Immerhin werden wir Tatsachen kennen lernen (S. 881, 907), die dieselbe Hinfälligkeit, wie sie Bail für den Aggressinen eigentümlich hält, auch bei Giften erkennen lassen.

Bail fügt aber den ersten Bedenken weitere bei. Zunächst eines, dessen Gewicht nicht gering scheint, indem er fortfährt:

„Dazu kommt dann die verhältnismässig geringe Giftigkeit der aggressiven Exsudate an sich. Zwar ist es meist nicht möglich, sie Meerschweinchen ohne vorherige Sterilisation einzuspritzen, da die Tiere unter dem Einflusse des Aggressins schon mit wenigen Bazillen zugrunde gehen. Sterilisation könnte aber, wenn man es schon zugeben will, dass die gelösten Bakterienbestandteile dagegen empfindlicher sind als die Bakterien selbst, die Giftigkeit schädigen. Immerhin ist die Schädigung der Aggressine durch Chloroform z. B. nicht so stark, als dass ihre besondere Wirkung nicht noch hervortreten könnte. Und doch vertragen normale Meerschweinchen grosse Mengen davon (bis 5 cm), ohne rasch zugrunde zu gehen. Es ist bisher überhaupt nicht gelungen, Meerschweinchen durch aggressive Exsudate allein schnell zu töten; dass sie deswegen nicht ungiftig sind und langdauernde Abmagerungen hervorrufen, besonders bei Kaninchen, ist freilich ebenso sicher. Man kann sich da nur sehr schwer vorstellen, dass gerade 1/4 oder 1/2 Öse voll Bakterien durch ihre Auflösung das zum Tode des Tieres noch fehlende Gift liefern sollen. Dazu kommt noch, dass das Aggressin allein, auch wenn es nicht keimfrei ist, unter dem Serumeinflusse ohne Tod ertragen wird."

Damit sind wir am entscheidenden Punkt angelangt. Man beachte zunächst, dass ein gewisser Grad von Giftigkeit den „Aggressinen" immerhin zugestanden wird, während in allen allgemeineren Darstellungen der Aggressintheorie, die für weitere Kreise berechnet sind, auch in den Veröffentlichungen von Bails Schülern, der Satz ohne Einschränkung zu lesen steht, dass die Aggressine selbst nicht giftig sind,

Bail schlägt freilich diese Giftigkeit, besonders was das Meerschweinchen betrifft, nicht hoch an.

Wo sind aber die Versuche, auf die er sich beruft? Aggressin allein ist einzig in den Versuchen XXXIII, XXXIV, XXXV des Originals (1, 2, 3 unserer Tabelle I) zur Anwendung gekommen.

Was sagen diese Versuche über die **Eigenwirkung des Aggressins?**

Der Leser, der sich die Mühe nimmt, die Versuchsprotokolle durchzusehen, wird nicht wenig erstaunt sein, die Voraussetzung Bails auch nicht in einem einzigen dieser drei Versuche bestätigt zu sehen.

Die Aggressine, von ganz derselben Beschaffenheit wie sie in allen späteren Versuchen derselben Arbeit zur Verwendung kamen (durch langes Zentrifugieren, zum Teil auch durch schonende Behandlung mit Chloroform von toten und lebenden Bakterien bis auf minimale Reste befreit), waren nämlich, allein injiziert, nicht nur nicht unschädlich, wie es die Theorie behauptet, sie töteten vielmehr in einem Fall gleich rasch (genaue Bestimmung fehlt), in den beiden anderen sogar rascher als dieselben Aggressine in derselben Dosis mit lebenden Bakterien zusammen. In der Bauchhöhle der toten Tiere fanden sich einmal wenige, einmal ziemlich viele, einmal sehr viele Bakterien, die von den wenigen Keimen abzuleiten sind, die trotz Zentrifugieren, in einem Fall auch trotz der Chloroformbehandlung im „Aggressin" sich lebend erhalten hatten. Statt diese Versuche als durchaus unbrauchbar zu verwerfen, nützt sie Bail zugunsten seiner Theorie aus, indem er sagt (S. 344): „Wie wenige Vibrionen zur Infektion unter Aggressineinfluss ausreichen, beweist neben Nr. 128 besonders Nr. 50" (s. Tab. I, die ersten drei Versuche). „Hier hatte das Chloroform zwar nicht völlige Keimfreiheit, aber doch eine so weitgehende herbeigeführt, dass eine Öse auf schrägem Agar keine Kolonien mehr lieferte." Einem naheliegenden Einwand begegnet Bail mit den Worten (ebenda): „Die Anwendung des Kontrollversuches mit Meerschweinchen 127 lehrt sofort, dass nicht eine höhere Virulenz der im Exsudat noch vorhandenen tierischen Vibrionen" (s. über diese unten S. 1002) „das Ergebnis der Aggressinversuche erklären kann" (sollte heissen „ganz erklären kann"); „denn dieses Tier (2. Versuch mit Cholera!) musste vielmals mehr tierische Vibrionen erhalten haben als alle Versuchstiere zusammengenommen." Es war nämlich den Kulturbazillen dieses Tieres ein Tropfen „dicht trüber" Aufschwemmung der Bazillen des Exsudatsatzes zugegeben worden. Gleiches war im Versuch mit Typhusbazillen geschehen; für den letzteren Fall werden Zahlen gegeben, die anzusehen sich lohnt:

In 0,1 ccm Aggressin wurden 1360 Keime nachgewiesen, in 0,1 ccm Zusatzflüssigkeit über 10000 Keime; nun war aber die tödliche Dosis des „reinen" Aggressins 2,5 ccm; von der Zusatzflüssigkeit aber war ein Tropfen, also $^1/_{20}$ ccm oder weniger verwendet worden; d. h. aber, das Tier mit Aggressin allein hatte 34000 tierische Bazillen, das Kontrolltier hatte ca. 5000 tierische Bazillen erhalten! Hier also stimmt die Bailsche

Rechnung nicht! Ausserdem waren die tierischen Bazillen im ersten Fall in einer Flüssigkeit suspendiert, die völlig der entsprach, in die sie bei der Impfung gerieten, im zweiten Fall aber in physiologischer Lösung; wer weiss, wie sogar Kulturbazillen in verschiedenen Medien sich verschieden verhalten, indem z. B. dieselbe Typhuskultur in Bouillon stark beweglich ist, in physiologischer Lösung aber nicht, und wer überlegt, wie gerade Beweglichkeitsstörungen im feindlichen Organismus verderblich werden können, wird auch in dieser Hinsicht gewisse Bedenken nicht unterdrücken können. Dazu kommt noch etwas. Freilich wurden in beiden Fällen tierische Bazillen verwendet; aber diese tierischen Bakterien sind nicht ohne weiteres einander gleichzusetzen. Wir haben Grund zur Annahme, dass die des „Aggressins", d. h. der Flüssigkeit, die nach dem Zentrifugieren über dem Bodensatze steht, ganz besonders resistente Formen waren, dem „Kampf ums Dasein" ganz besonders glücklich angepasst — haben sie doch stundenlang der enormen Schleuderkraft der Zentrifuge widerstanden —, während im Sediment sicher viele Formen vorhanden waren, die sich zwar auf einem günstigen Nährboden bei der Keimzahlbestimmung noch zur Geltung bringen konnten, zur Aufnahme des Kampfes mit der Schutzkraft des zu infizierenden Organismus aber wenig geeignet waren.

Soviel muss jedenfalls festgehalten werden, dass die Versuche, auf denen eigentlich die ganze Theorie sich aufbaut, durchaus ungenügend sind.

In der ganzen Arbeit ist nicht ein einziges Protokoll zu finden, das uns über die Wirkung reinen Aggressins etwas sagen könnte. Sind nun aber vielleicht ausser den angeführten unbrauchbaren Versuchen andere einwandfreie mit dem Typhus- und Choleraerreger angestellt und nur aus irgendeinem Grunde nicht mitgeteilt worden? Nach den zitierten Angaben über „grosse" Dosen, die niemals akut zu töten vermochten, muss dies wohl angenommen werden. Eine einzige Angabe — abgesehen von der auf S. 866 erwähnten wenig bestimmten — findet, wen das Suchen nicht verdriesst, auf Seite 364; sie lautet: „Es zeigte ein grosses Meerschweinchen, das mit einem Anfangsgewicht von 500 g zwei rasch aufeinander folgende Einspritzungen von im ganzen (!) 5 ccm Typhusaggressin (also bloss der doppelten Durchschnittsdose der Aggressinversuche!) erhielt, eine durch fast vier Monate sich hinziehende Abmagerung und hat sich zurzeit mit einem Gewicht von 385 g noch nicht erholt; sonstige Krankheitszeichen, Lähmungen und dergleichen, zeigen sich bei solchen Tieren nie." Die ganze Stelle lässt vermuten, dass es sich hier um Tiere handelt, die zu Immunisierungszwecken injiziert worden sind; nach den Beispielen zu urteilen, die andere Aggressinstudien bringen, wurde in solchen Fällen, wenigstens gewöhnlich, mit kleinen Dosen angefangen,

was eine Verwertung in der vorliegenden Frage ausschliessen dürfte. Ist in den Versuchen mit den „grossen" Dosen das Aggressin auch zugleich auf seine infektionsbefördernde Wirkung geprüft worden und so die Möglichkeit ausgeschlossen, dass es sich um eines der nicht seltenen unwirksamen Aggressine gehandelt hat?

Wie kann uns aber Bail zumuten, Schlüsse von grösster Bedeutung auf Experimente zu bauen, denen durchweg die unerlässliche Kontrolle fehlt, die uns erst über die Eigenwirkung der „Aggressine" Aufschluss geben könnte, auf Experimente, die, abgesehen von ganz vereinzelten und erst noch zweifelhaften Ausnahmen, mit nichtsterilen Aggressinen angestellt sind, deren verhängnisvolle Eigenschaften wir aus Versuch 1—3 kennen. Den Vorwurf, der in der Berufung auf den Bakteriengehalt der „reinen" Aggressine zu gewärtigen war, hatte Bail wohl im Auge, wenn er im letzten Satze betont, dass Aggressin allein bei Serumzusatz — d. h. also, steriles Aggressin — ohne Schaden vertragen werde. Aber wo sind denn die Belege für diese Behauptung? Über 20 Experimente werden ausführlich mitgeteilt, die ihrer Anlage nach zu keinen sicheren Schlüssen führen konnten und die tatsächlich bei Bail auch nur zu Meinungsäusserungen führen; die wenigen entscheidenden Experimente, die die Fragestellung erforderte, werden uns vorenthalten. Einige allgemein gehaltene Äusserungen sollen entschädigen, von denen nicht zu entscheiden ist, ob sie sich überhaupt auf die Untersuchung über den vorliegenden Gegenstand und nicht etwa auf die Erfahrungen bei Dysenterie oder Hühnercholera beziehen, die gleichzeitig von Bails Mitarbeitern Kikuchi und Weil gesammelt wurden.

Wie wenig Bail sich übrigens angesichts der eigenen Experimente sicher fühlt, zeigt die Fortsetzung der Diskussion:

„Dennoch ist nicht zu verkennen, dass der Tod so vieler Cholerameerschweinchen, die gleichzeitig Aggressin- und Immunserum erhalten hatten, durchaus den Eindruck einer Vergiftung macht. Da unter dem Einflusse des Serums weder Bazillen noch Aggressin allein eine erhebliche Wirkung auszuüben vermögen, so liegt es nahe, an ein neues, erst beim Zusammentreten beider gebildetes Gift zu denken. Doch haben die bisherigen Versuche noch keinen sichern Beweis für diese Möglichkeit erbracht und können übergangen werden. Jedenfalls vermochte das Exsudat von Tieren, die wie Nr. 44 (Versuch 18 [XLIII]) zugrunde gegangen waren, weder aggressiv noch giftig zu wirken" (hier wird auch der Befund reichlicher Leukozyten vermerkt).

Nicht mehr Anerkennung als den früheren können wir dem letzten und seiner Meinung nach besonders schweren Einwand zollen, durch den Bail die Wahrscheinlichkeit eines Giftgehaltes der Exsudate herabzumindern glaubt, indem er sagt:

„Den bedeutungsvollsten Einwand gegen die Bedeutung gelöster giftiger Bakterienleiber in den Exsudaten liefert aber derselbe Umstand, der das Studium der Aggressine zu einem recht schwierigen macht. Nicht jedes Exsudat ist nämlich aggressiv. Das gilt weniger für Typhus, wo nur selten ein solches gefunden wurde, das nicht bei entsprechender Menge, die freilich sehr wechselte, ein Immunserum hätte unwirksam machen können. Bei Cholera war aber das Versagen des Exsudates, das Fehlen der Aggressine viel häufiger. (Folgt Versuch 21 [XLVII].) Das Meerschweinchen, welches das Exsudat zu diesem Versuche lieferte, hatte wohl ebensoviel Vibrionen enthalten und aufgelöst als andere, die brauchbare Aggressine ergeben hatten, die Auflösung der reichlich eingespritzten Vibrionen fand ebenfalls ungehindert statt, und dennoch machten 4,5 ccm Exsudat das Versuchstier nicht einmal krank.“

Wir sind im Gegensatz zu Bail der Meinung, dass gerade dieser Unbestand des vermeintlichen Aggressingehaltes für die Endotoxine spricht; denn, wenn die Auflösung so gering ist, wie sie Bail voraussetzen muss, um die Ungiftigkeit seiner Exsudate glaubhaft zu machen, wie kommt es denn dann, dass normale Tiere unter Umständen bei steriler Bauchhöhle sterben? Man müsste doch dann unter allen Umständen beim toten Tier einen septikämischen Befund erwarten: es müssten die Bakterien, um zum Tode zu führen, sich unbedingt vermehren und im Körper verbreiten, um so, in intimem Kontakt mit allen Körperzellen, die tödliche Wirkung zu entfalten, die sie von einem umschriebenen Infektionsherd aus bei dem Mangel von Sekretionstoxinen und beim Fehlen stärkerer Endotoxinbefreiung nicht entfalten können. Diese Vermehrung müsste aber, da sie auf Grund der Aggressivität erfolgt, auch reichlich Aggressin in den Exsudaten liefern. Dass in Wirklichkeit die Dinge anders liegen, ist bekannt genug. Ob die Bakterien sich dauernd halten, ist ziemlich irrelevant: das Tier stirbt nicht, wenn eine bestimmte Menge lebender Bakterien sich entwickelt hat, sondern wenn eine bestimmte Menge gelöst ist und so die tödliche Dosis Endotoxin zur Wirkung gelangt. Je rascher dies geschieht, desto mehr Endotoxin wird im Exsudat nachzuweisen sein; der Giftgehalt der Exsudate wird also wohl proportional sein 1. der Menge und Lösbarkeit der Bazillen, 2. der lytischen Fähigkeit des Tierkörpers, umgekehrt proportional aber 3. der Resorption und der Zeit, die bis zum Auftreten der giftneutralisierenden Leukozyten verfliesst. Diese drei Faktoren sind bisher zu wenig berücksichtigt; Bail hat auf den dritten besonders geachtet, ohne indes zu einem sicheren Schluss zu kommen (siehe Bail S. 364 unten und Versuch LI und LII!), wie folgende Stelle zeigt:

„Viel Zeit und viele Tiere wurden der Untersuchung geopfert, unter welchen Bedingungen die Ausbildung aggressiver Eigenschaft

erfolge, mit anderen Worten, wie man ein möglichst starkes Aggressin gewinnen könne, ohne dass sich bisher eine ganz sichere Antwort ergeben hätte. Für Typhus allerdings ist bereits bemerkt worden, dass Exsudate ganz ohne aggressive Wirkungen jedenfalls nur selten sind; es kommt immer nur auf die Einspritzung genügend grosser Mengen an, um alle Aggressineigenschaften hervortreten zu lassen. Manchmal genügt dazu schon 0,5 ccm, manchmal sind 2 und mehr ccm erforderlich. Choleraexsudate hingegen zeigten wiederholt ein vollständiges Versagen, ohne dass sich der Grund mit aller Sicherheit hätte ermitteln lassen. Leicht ist dies nur für jene Exsudate, welche bakterienarm sind, was zwar nicht bei normalen Tieren, wohl aber bei solchen beobachtet wurde, die vor der Vibrioneneinspritzung mittelst Bouillon widerstandsfähig gemacht worden waren. Solche Exsudate entsprechen nicht ganz dem Begriffe des Aggressins, der eine Vermehrung der Bazillen voraussetzt, und durften nicht wirksam sein, was auch der Versuch bestätigte.

„Ursprünglich wurde erwartet, dass mit der Schwere der Infektion und steigender Virulenz der Bazillen auch der aggressive Wert des gebildeten Exsudates zunehmen müsse, in dem Sinne, dass ein Choleravibrio von höherer Virulenz eine höhere Aggressivität zeigen müsse; das deckt sich ziemlich genau mit den ähnlichen Anschauungen von Deutsch. Die Erwartung traf nicht zu, im Gegenteile waren gerade die Exsudate des IV. Pfeifferschen Stadiums am öftesten aggressinarm, ein Befund, der übrigens durchaus nicht gegen die Annahme eines Zusammenhanges von Virulenz und Aggressivität spricht. Denn eigene aggressive Wirkung eines Bacillus und Anhäufung dieser in einer Bauchhöhlenflüssigkeit müssen keineswegs zusammentreffen. Es kann sehr wohl eine solche Anhäufung gerade dort stattfinden, wo sich der Vibrio gegen bereits angesammelte oder rasch eintretende Zellen zu wehren hat. Wirklich waren Exsudate aus Choleratieren des III. Pfeifferschen Stadiums in der Mehrzahl der Fälle besser als solche des IV. Stadiums, und es gelang auch ein dahin zielender, vergleichender Versuch.

„Andere Versuche gelangen nicht in gleicher Weise, und es lässt sich daher vorläufig nur aussagen, dass bei Choleravibrionen wahrscheinlich zellreiche Exsudate auch am besten aggressiv wirken."

In Anbetracht dieser Unbeständigkeit der Zusammensetzung aggressiver Exsudate, von der übrigens auch an anderer Stelle (S. 344) die Rede ist, wiegt der Mangel der Kontrolle der reinen Aggressinwirkung doppelt schwer.

Konnten wir keines von Bails Bedenken gegen die Exsudatgifte stichhaltig finden, so können wir ihm natürlich auch nicht folgen, wenn er schliesst:

„Die angeführten Gründe sprechen sehr gegen eine Erklärung der Aggressinversuche einzig auf Grundlage einer Annahme gelöster giftiger Bakterienbestandteile und eines Hinweises auf die fehlende antitoxische Wirkung des (scil. bakteriolytischen) Immunserums. Es bleibt nichts anderes als die Annahme einer neuen, noch nicht bekannten Eigenschaft der Typhusbazillen und Choleravibrionen und wahrscheinlich aller Bakterien übrig, die hier als aggressive angeführt wird."

Und wenn er beifügt: „Die nächste Frage ist natürlich die nach der Natur der aggressiven Fähigkeiten und weiter die nach den Beziehungen zwischen aggressiven und giftigen Wirkungen auf den Tierkörper", so müssen wir gestehen, dass wir in der Lösung dieser Fragen gerade die Voraussetzung der Anerkennung der Aggressine sehen, nicht eine Ergänzung.

Auf die genannten Beziehungen kommt Bail noch einmal, S. 364, zurück. Wie erwähnt, gibt er da zunächst eine nähere Angabe — die einzige! — über die Wirkung wahrscheinlich sterilen Exsudates. Die Eigentümlichkeit dieser Wirkung gibt ihm nun zu einer kurzen Erörterung Anlass. Die Stelle lautet (ein Teil ist oben schon zitiert):

„Was die Beziehungen von giftigen und aggressiven Eigenschaften betrifft, so ist bereits oben erwähnt, dass Typhus- und Choleraexsudate schnelle Giftwirkungen nicht entfalten. Dagegen rufen sie leicht langwierige Abmagerungen hervor. So zeigte ein grosses Meerschweinchen, das mit einem Anfangsgewichte von 500 g zwei rasch aufeinander folgende Einspritzungen von im ganzen 5 ccm Typhusaggressin erhielt, eine durch fast vier Monate hindurch sich hinziehende Abmagerung und hat sich zurzeit mit einem Gewichte von 395 g noch nicht erholt; sonstige Krankheitszeichen, Lähmungen u. dgl. zeigen sich bei solchen Tieren nicht. Da Abmagerung und Krankheit nach Einführung von Bazillenleibern (lebenden und toten) in unvorsichtiger Steigerung schneller entweder zum Tode oder zur Abmagerung (sic!) führt, so wäre es möglich, dass hier noch eine andere Giftigkeit als durch aufgelöste Bakterien vorliegt; doch wird das nicht leicht zu entscheiden sein. Gleiches gilt von der Frage, ob die Aggressinwirkung dieselbe wie die Giftwirkung sei, oder ob beide nebeneinander in dem gleichen Exsudate sich finden. Für Milzbrand und für Hühnercholera nach den Untersuchungen Weils kann sicher Aggressivität ohne Giftigkeit bestehen, für Dysenterie scheint nach den Versuchen Kikuchis beides mit einer gewissen Selbständigkeit vorhanden zu sein."

Hierzu ist zunächst zu sagen, dass durch diese Sätze Bail seine eigene Theorie in Frage stellt; denn die Aggressine sollten doch eben nicht Gifte sein!

Die nächsten Abschnitte werden übrigens zeigen, dass von einem Beweis auch dieser Behauptungen nicht die Rede sein kann. —

Wir kennen also am Schlusse der ganzen Untersuchungen nicht eine Tatsache, die ernstlich zugunsten der Aggressintheorie ins Feld geführt werden könnte. Wir haben vielmehr gefunden, dass sämtliche Tatsachen sich weniger gekünstelt als vom Standpunkt der Aggressintheorie aus unter drei Voraussetzungen erklären lassen, die von dieser Theorie durchaus unabhängig sind. Diese Voraussetzungen sind:

1. Besondere Resistenz der sogenannten tierischen Bazillen, d. h. von Bazillengenerationen, die im Tierkörper entstanden sind,
2. Vorhandensein freier Rezeptoren in den sogenannten „Aggressinen",
3. Giftgehalt der sogenannten „Aggressine".

Vor allem kommen für die Erklärung des typischen I. Grundversuches die **Gifte** in Betracht. (Ob, was die Gifte betrifft, bloss an Endotoxine zu denken ist, soll später in grösserem Zusammenhange besprochen werden.) —

Weitere Untersuchungen Bails über dieselben Mikroorganismen betreffen

1. die Aggressivität des Choleravibrio (Nr. 98),
2. die Aggressin-Immunität gegen Typhusbazillen und Choleravibrionen (Nr. 99).

Erstere lehnen sich ganz an die besprochenen Untersuchungen an. Sie sind in den Tabellen III, IV, V zusammengestellt.

Die Versuche der Tabelle III und IV wiederholen die Injektionen von Bakterien, Aggressin und bakteriolytischem Serum. Tabelle III experimentiert ausschliesslich mit tierischen Bazillen, und zwar mit Vollexsudat; Ergebnis wie früher: mit seltenen Ausnahmen (2 von 8 Fällen) schützte das Serum trotz Aggressinzusatz entweder vollständig (3 mal; in einem von diesen drei Fällen überlebte auch die Kontrolle!) oder brachte doch die Vibrionen zur Auflösung. Tabelle IV bringt fast ausschliesslich Versuche mit Kulturbazillen, unter der Variation jedoch, dass in einem Teil der Versuche das Aggressin erst nach vollendeter Lösung der Bakterien eingespritzt wurde; es erfolgte immer der Tod; ein Ergebnis, das nach unserer Meinung noch unzweideutiger als das der früheren Versuche für die Giftigkeit der verwendeten Exsudate spricht.

Tabelle V ist durch die neue Feststellung bemerkenswert, dass die Exsudate durch Vorbehandlung mit Leukozyten ihrer

„Aggressivität" beraubt werden können. Wir werden bald sehen, dass für sichere Gifte dasselbe gilt, also auch in dieser Tatsache kein Beweis für die Aggressintheorie gesehen werden kann.

Wir kommen nun zum

II. Bailschen Grundversuch (Aggressin-Immunität).

Die Angaben über Aggressin-Immunität sind in der Hauptarbeit (97, S. 361—364), besonders aber in Arbeit Nr. 99 zu finden; zusammengestellt sind sie in unserer Tabelle VI und VII. Sie beziehen sich alle auf Typhus. Für Cholera fehlen Protokolle.

Aus Tabelle VII geht die äusserst bemerkenswerte Tatsache hervor, dass es für Typhus durch Vorbehandlung mit sogenanntem Aggressin gelingt, Tiere gegen eine Mischung von Aggressin mit Kultur- wie auch mit tierischen Bazillen zu schützen, Mischungen, vor denen normale Tiere durch bakteriolytisches Serum nicht zu retten sind.

Diese Versuche leiden nur daran, dass aktive (antiaggressive) und passive (bakteriolytische) Immunität verglichen werden. Dieser Mangel haftet nicht Tabelle VII an, indem hier auch die antiaggressive Immunität als passive auftritt:

Antiaggressives Serum schützte durchweg gegenüber den eben genannten Arten der Infektion, gegen die das bakteriolytische Serum nicht aufkommt. (Nur bei Anwendung heterologen Serums — hier Kaninchenserum für Meerschweinchenserum — kommen Ausnahmen vor.)

Es ist klar, dass diese Tatsachen unter Voraussetzung einer antitoxischen Immunität gerade so gut zu erklären sind, wie von Bails Standpunkt aus.

Was die Eigenschaften der Typhussera anbetrifft, so war die „starke Agglutination der beiden Sera überraschend. Das Meerschweinchenserum wirkte zwar nur bis zur Verdünnung 1 : 5000, das Serum des Kaninchens aber, das im ganzen nur 0,3 ccm Aggressin erhalten hatte, agglutinierte bis 1 : 100000 in kurzer Zeit bei 55° und 37°." (Die Agglutination kam hier sogar, ohne den Verlauf der Infektion zu beeinflussen, im Tierkörper zur Erscheinung.) Ist ein schönerer Beweis für das Vorhandensein freier Bakterienrezeptoren im „Aggressin" zu denken?

Rascher Leukozytenzutritt soll für die neue Immunität charakteristisch sein. —

Über die Cholera-Immunität erfahren wir bloss folgendes:

„Mit wenigen Worten sei die Aggressin-Immunität der Cholera besprochen. Bei aktiv wie passiv immunen Tieren trat auch hier, ganz wie bei Typhus, der rasche Leukozytenzutritt in Erscheinung. Daneben

bestand aber stets typische Vibrionenauflösung und sie erfolgte im hochgradig immunen (passiv und aktiv) Tier so rasch und vollständig, dass schon nach einer Viertelstunde weder Vibrionen noch Granula mehr vorhanden waren. Erst geringere Serummengen erlaubten es, die Erscheinung, die einem Pfeifferschen Versuch vollständig glich, zu verfolgen. Es ist fraglich geworden, ob sich oberhaupt eine Cholera-Immunität ohne Bakteriolyse erzielen lässt, woran die so überaus leicht auszulösende bakteriolytische Fähigkeit der Körpersäfte einerseits, die sehr grosse Empfindlichkeit der Vibrionen andererseits schuld sind. Dennoch lässt sich mit Sicherheit die Baktoriolyse als Nebenerscheinung der Aggressin-Immunität bezeichnen; denn Tiere, die bei Anwendung bakteriolytischer Sera nach Impfung mit Aggressin + Vibrionen sterben, bleiben ohne Krankheit, wenn sie antiaggressives Serum erhalten haben."

Dass auch dies Verhalten mit der Annahme einer antitoxischen Natur der „Aggressin"-Immunität im schönsten Einklang steht, ist selbstverständlich; also auch in diesen Studien keinerlei strenger Beweis für die Bailschen Auffassungen!

2. Über das Dysenterie-Aggressin.
(Kikuchi.)

Zugleich mit Bails grundlegenden Studien über das Typhus- und Cholera-Aggressin sind zwei andere, ebenfalls recht stattliche erschienen, die unter den Auspizien Bails entstanden und augenscheinlich mit seiner vollen Zustimmung veröffentlicht worden sind: die von Kikuchi über Dysenterie und die von Weil über Hühnercholera. Man wird zunächst besonders von letzteren unzweideutigen Aufschluss erwarten, da es sich bei der Hühnercholera um ein exquisit aggressives Bakterium handelt, das nicht, wie die Erreger von Typhus und Cholera, sehr leicht der Bakteriolyse verfällt und so Gifte frei werden lässt, die die Resultate verschleiern können. Auf die Ergebnisse bei Dysenterie wird man aber deshalb gespannt sein, weil in der grossen Typhus-Cholerastudie, S. 346 oben, der zunächst wohl schwer verständliche Satz steht: „Am schönsten tritt der Einfluss der Aggressine bei Verwendung wenig virulenter Bazillen hervor, wie dies Kikuchi für Dysenterie zeigen konnte."

Die erwähnte Arbeit Kikuchis, die zugleich mit der Hauptarbeit von Bail erschienen ist, enthält nur den einen Teil der Beobachtungen über das Dysenterie-Aggressin; sie wird durch drei weitere, Nr. 101—103, ergänzt.

Die erste enthält den I. Grundversuch (Tab. VIII), eine für uns ganz besonders interessante Studie über das Dysenterie-Gift (Tab. IX)

und die ersten vorläufigen Mitteilungen über Aggressin-Immunität mit sehr beachtenswerten Kontrollversuchen über nichtspezifische Resistenzerhöhung (beide in Tab. X).

Die zweite berichtet über fortlaufende Impfung von Tier zu Tier, die die Steigerung der Virulenz zum Zwecke hatten, aber, wie die analogen Versuche Bails bei Cholera, keine gleichmässigen und überhaupt keine deutlichen Resultate ergaben. Wir gehen auf sie nicht weiter ein. Von Bedeutung ist an der zweiten Arbeit von unseren Gesichtspunkten aus ein Paar von Versuchen über Neutralisation der Exsudatwirkung durch Leukozyten (am Ende des Kikuchischen Originals [s. unten S. 885, Tab. XI u. XII].)

Die dritte und vierte Arbeit bringen Ausführlicheres über Aggressin-Immunität gegen Dysenterie, aktive wie passive (Tab. XIII u. XIV).

Ist nun Kikuchis reichliches Material imstande, die Einwürfe, die wir Bail gegenüber erheben mussten, zu entkräften? Leider trifft das Gegenteil zu.

I. Grundversuch: Infektionsbeförderung.

In Kikuchis erster Arbeit findet der Leser allerdings die ersehnten Protokolle über die Wirkung reinen, wirklich sterilen Aggressins (Vers. VII, VIII, X), und ihr Ausfall scheint Bail auf den ersten Blick recht zu geben: zwei von den drei Tieren wenigstens, die Aggressin allein erhielten, überlebten, das dritte ging freilich nach 19 Tagen ein; von den zwei überlebenden magerte auch das eine 12 Tage, das andere ungefähr gleich lang ab. Eine giftige Eigenwirkung ist also vorhanden, jedoch nicht sehr ausgesprochen. Nun aber die Parallelversuche, wo mit den Aggressinen zusammen Bakterien eingespritzt wurden? Wir haben gesehen, dass die Bailschen Exsudate in ihrer Wirksamkeit ausserordentlich schwanken. Hat es sich hier, wo die Eigenwirkung so gering war, auch um wirksame Aggressine gehandelt? Von dem einen Aggressin, demjenigen, das in 19 Tagen tötete, also sicher Gift in nicht unbeträchtlicher Menge enthielt, tötete allerdings dieselbe Dosis, die ohne Zusatz injiziert worden war, d. i. 2,5 ccm, mit $^1/_3$ Kulturbazillen in 8 Stunden; das Tier starb aber bei steriler Bauchhöhle (nur kulturell vereinzelte Bazillen nachzuweisen)! Dabei meldet Versuch V von einem Fall, wo $^1/_4$ Kultur allein in 4 Tagen tötete (freilich von einem anderen, „aggressiveren" Stamm). Derselbe Versuch zeigt aber auch schon, dass 1 ccm desselben Aggressins mit der gleichen Bakteriendosis 12 Tage braucht, um ein Tier zu töten. Also, die nächstliegende Erklärung ist auch hier, noch mehr als bei den Choleraversuchen, wo der Nachweis der Giftigkeit des reinen Exsudates fehlte, die, dass es sich um Sum-

mation des Giftes von Exsudat und gelösten Bazillen gehandelt hat. Und die anderen Versuche, wo das Aggressin allein sich noch weniger giftig erwies? Diese liessen auch die Infektionsbeförderung vermissen: Die 2,5 ccm, die in Versuch X unter langdauernder Abmagerung vertragen wurden, töteten mit $^1/_8$ Kultur zusammen erst in 10 Tagen, 1 ccm mit Kultur blieb wirkungslos. Im letzten Falle setzte das Aggressin bei gleicher Dosis, wie sie allein verwendet worden war, auch mit Bazillen keine andere Folgeerscheinung als die der Abmagerung.

Überblickt man die Gesamtheit der Versuche, so kommt man zu folgender Ansicht: Das Aggressin kann allerdings zur Vermehrung einer untertödlichen Bakteriendosis führen; dies trat in 6 von 27 Fällen ein (in einem siebenten war nichtsterilisiertes Aggressin verwendet worden, die sterilisierte Kontrollprobe war nicht tödlich!); 11mal aber trat der Tod ein, ohne dass es zur Bakterienvermehrung kam; 7mal überlebte das Versuchstier, und zwar 3mal, ohne dass Zeichen von Vergiftung beobachtet oder doch notiert worden wären, 4mal nach deutlicher Erkrankung. Also, in der Mehrzahl der Fälle (15 von 27) hatte die Injektion von Aggressin und Bakterien Erscheinungen zur Folge, die zwanglos nur auf Vergiftung zurückzuführen sind; dabei sind alle Grade vertreten: der Tod trat, bei steriler Bauchhöhle, in der Zeit von der zehnten Stunde (Tier 50, Vers. VIII) bis zum zwölften Tage ein (Tier 25, Vers. VIII). Bakterien fanden sich ausschliesslich in Fällen, wo der Tod rasch — innerhalb der ersten 24 Stunden (7 bis 24 Stunden) — erfolgte. Je reichlicher das Aggressin, desto rascher tritt der Tod, desto eher auch die Bazillenvermehrung auf.

Wenn Bail bezüglich der Aggressin-Immunität sagen konnte, dass die auch bei ihr vorhandene Bakteriolyse nur eine nebensächliche Begleiterscheinung sei, so kann man hier mit gleichem Recht in der Bakterienvermehrung eine nebensächliche Begleiterscheinung der „Aggressin"-Wirkung sehen: die Tiere gehen zugrunde, ob sie auftritt oder nicht; sie sterben an Vergiftung.

Natürlich kann sich auch hier Bail hinter die Hypothese verschanzen, dass die Aggressine die Vergiftung durch die gelösten Bakterien vermittelst der Abhaltung der Leukozyten bloss begünstigen, nicht selbst an der Vergiftung sich beteiligen. Diese Frage kann aber — und deshalb müsste sie doch auch — experimentell entschieden werden, vor allem durch ausgedehntere Bestimmung der Eigenwirkung der Exsudate.

Kikuchi hat sich nun auch nicht mit den drei Injektionen reinen Aggressins begnügt, von deren unbefriedigendem Ergebnis oben die Rede war.

Tabelle VIII.

Kikuchis Versuche mit dem Dysenteriebacillus (Nr. 100).

Erster Bailscher Grundversuch: Infektionsbeförderung.

Nummer des Versuches	Art der verwendeten Bakterien	Bakterien allein			Aggressin allein			Bakterien + Aggressin				Bemerkungen 1)
		Bakterien-Dosis	Nummer des Tieres	Tod nach	Aggressin-Dosis	Nummer des Tieres	Tod nach	Aggressin-Dosis	Nummer des Tieres	Tod nach	Bakterien im Exsudat	
I.	Kultur-Baz.	1 Öse ?	(3)	—				2,5 = 1/2 E.	(4)	21 Std.	Baz. ††††	3 Agar-Kulturen nicht tödlich!
II.	„	1/4 K. S.-St.	(6)	krank				2,5 = 1 E.		4 Tagen	„ 0	
III.	„	1/3 K. S.-St.	(12)	—				1 = 1/10 E.	(10)	24 Std.	„ †††	
								3 = 1/3 E.	(11)	7 Std.	„ †††	
IV.	„	1/10 K. K.-St.	(67)	—				2 = 1/2 E.	(69)	20 Std.	„ ††?	
								2 = 1/2 E.	(68)	1 Woche	„ 0	Aggressin 1/2 Std. auf 55—60° erhitzt
V.	„	1/4 K. K. P.	(80)	4 Tagen				2,5 = 1/2 E.	(81)	20 Std.	„ ††††	
								2,5 = 1/2 E.	(82)	—		Aggressin 1/2 Std. auf 55—60° erhitzt
VI.	„	1/2 K. S.-St.		—				1 (A. 9) = 1/10 E.	(19)	— 1 Tag krank		Aggressin zellreich

		1/2 K. S.-St.						2,5 (A. 9) = 1/4 E.	(15)	nachts	Baz. ††††	Aggressin zellreich
		1/2 K. S.-St.						2,5 (A. 10) = ca. 1 E.	(13)	— etwas Abmag.		„ zellarm
VII.	„	1/2 K. S.-? St.			2,5	(29)	— langdauernde Abmagerung ca. 14 Tage	1	(27)	— rasche vorübergehende Abmagerung		„ dick, zellreich
								2,5	(28)	— langdauernde Abmagerung (ca. 12 Tage)		„ „ „
VIII.	„	1/2 K. S.-St.			2,5	(80)	19 Tage	1	(25)	12 Tagen	„ 0	
								2,5	(26)	< 8 Std.	„ (†)!	Bazillen nur kulturell in sehr geringer Zahl nachzuweisen
IX.	Tier. Baz.	?	(49)	—				1,5	(50)	9 1/2 Std.	„ 0!	
X.	Kultur-Baz.	1/2 K. S.-? St.			2,5	(22)	— 12 Tage lang Abmagerung	1	(20)	— keine Reaktion		
								2,5	(21)	10 Tagen		
XI.	„	1/5 K. S.-P.	(60)	—				0,75	(64)	6 Tagen		
								0,75	(62)	—	.	Aggressin 1/2 Std. auf 55–60° erhitzt
								2,25	(61)	6 Tagen		
								2,25	(63)	2 Tagen	!	Aggressin 1/2 Std. auf 55–60° erhitzt
XII.	Kultur- + Tier. Baz.	1/2 K. + 1 Tr. S.-St.						2	(17)	nachts	††††	A. nur zentrifugiert
								2	(18)	— starke Abmagerung	!	A. mit Carb. (0,25 %) 2 Std. bei 42°

(Fortsetzung auf folgender Seite!)

Fortsetzung von Tab. VIII.

Nummer des Versuches	Art der verwendeten Bakterien	Bakterien allein			Aggressin allein			Bakterien + Aggressin				Bemerkungen
		Bakterien-Dosis	Nummer des Tieres	Tod nach	Aggressin-Dosis	Nummer des Tieres	Tod nach	Aggressin-Dosis	Nummer des Tieres	Tod nach	Bakterien im Exsudat	
XIII.	Kultur-Baz.	1/5 K. K.						2	(57)	32 Std.	Baz. (†) (!)	
								2	(56)	4 Tagen	„ 0	

[1]) NB. Wo nichts Besonderes bemerkt, ist das Aggressin durch Toluol vollständig sterilisiert.

Entstehungsweise und Beschaffenheit der verwendeten „Aggressine".

Versuch I. Aggr.-Tier nach 3 cc Exsud. (vom Tier mit 3 Agar- + 1 Bouillon-Kultur Sh.-St.) in 12 Std. †; Exs. 5 cc, trüb, dick; hauptsächlich Bazillen, wenig Leukozyten.

„ II. „ nach 2,5 cc Aggr. + 1 Öse Agar-Kultur I. Pass. (Vers. I) in 21 Std. †; Exs. 2,5 cc, stark trüb, Unzahl Bazillen, wenig Leukozyten.

„ III. „ nach 4 Agar-Kulturen vom Stamm u. I. Pass. in 12 Std. †; Exs. 10 cc, trüb, dick, grosse Mengen Bazillen, zahlreiche Leukozyten.

„ IV. „ nach 1 Agar-Kultur vom Stamm Kruse in 30 Std. †; Exs. 4 cc, stark trüb, dick, massenhafte Bazillen, zahlreiche Leukozyten.

„ V. „ nach 1 Agar-Kultur vom Stamm Kruse II. Passage in 20 Std. †; Exs. 7 cc, dünn, wenig trüb, zahlreiche Bazillen, wenig Leukozyten.

„ VI. „ z. T. wie für Versuch III, z. T. aus Versuch III (Nr. 10) 1 cc Aggr. + 1/2 Agar-Kultur, in 24 Std. †; Exs. 3 cc, dünn, getrübt; hauptsächlich Bazillen, spärlich Leukozyten.

„ VII. „ ? (Keine Angabe!)

„ VIII. „ nach 2 Agar- und 1 Bouillon-Kultur Sh. in 15 Std. †.

„ IX. „ nach unbekannter Dosis tierischer Sh. in 18 Std. †.

„ X. „ nach 1 Agar-Kultur vom Stamm Shiga VI. Pass. in 10 Std. †; ca. 8 cc, dünn; zahlreiche Bazillen, wenig Leukozyten.

„ XI. „ nach 1 1/2 Agar-Kultur vom Stamm Shiga in < 18 Std. †.

„ XII. „ nach 3 Agar- und 1 Bouillon-Kultur vom Stamm Shiga in < 20 Std. †.

„ XIII. „ nach 1 Agar-Kultur vom Stamm Kruse in 18 Std. †.

Er hat vielmehr des weiteren diese Einspritzungen wiederholt; an die zwanzig Tiere wurden eingespritzt, nur diesmal nicht Meerschweinchen, sondern Kaninchen; es diente aber zur Einspritzung in sämtlichen Fällen Meerschweinchenexsudat von der Beschaffenheit der vorher verwendeten.

Der Leser wird nicht wenig überrascht sein, am Kopf des Kapitels, das diese Versuche enthält, die Überschrift zu finden: „Giftversuche an Kaninchen"; seine Überraschung wird noch wachsen, wenn er bei genauerem Zusehen erkennt, dass in zwei Fällen sogar ein und dieselbe Flüssigkeit, die im ersten Teil der Arbeit als Aggressin figurierte, d. h. als eine Flüssigkeit, die „untertödliche Bakteriendosen zu tödlichen macht, **ohne selbst giftig zu sein**", nun auf einmal ganz unverhüllt als „Gift" erscheint (so in Versuch XVIII das Aggressin von Versuch III und VI, in Versuch XXIII das Aggressin von Versuch V [vergl. Tab. VIII und IX]), und zwar als recht starkes Gift: während z. B. das Exsudat von Tier 9 in der Dosis von 1 ccm beim Meerschweinchen mit $^1/_8$ Kultur Bakterien zusammen nur ein eintägiges Unwohlsein zur Folge hatte, tötete es in derselben Dosis ohne Bakterien ein Kaninchen, das wohl mindestens viermal schwerer war als das Meerschweinchen, einmal in 3, einmal in 4 Tagen bei subkutaner Injektion; während ferner das Exsudat, das im Aggresinversuch V mit einer Bakteriendosis, die an und für sich in 4 Tagen tötete, zu 2,5 ccm injiziert 20 Stunden brauchte, um ein Meerschweinchen zu töten, genügte 0,1 ccm, intravenös injiziert, ein viermal schwereres Kaninchen in 30 Stunden tödlich zu vergiften.

Die tödliche Dosis schwankt, wie für das „Aggressin", so auch für das Gift; nur sind hier die Ausschläge noch stärker und eindeutiger; für später wollen wir uns notieren, dass auch die individuelle Disposition erhebliche Schwankungen zeigt: in Versuch XVIII tötet 1 ccm das kleinere Tier langsamer als das grössere, in XIX bei gleichen Tieren wirkt $^1/_4$ ccm gleich rasch wie 1 ccm, in XX lebt wieder bei gleicher Körpergrösse ein Tier mit 0,1 32 Tage, eines mit 0,01 nur 3—4!

Bemerkenswert ist ferner, dass das „Gift" (mit einer Ausnahme, die bei den eben angeführten Unregelmässigkeiten nicht verwundern kann) ganz wie das „Aggressin" durch $^1/_2$stündige Erwärmung auf 55—60° abgeschwächt wird (Vers. XXI—XXIV).

Die Tabellen XI und XII, die der zweiten Arbeit entnommen sind, zeigen, dass auch die Neutralisation durch Leukozyten für

Tabelle IX.

Giftwirkung des Meerschweinchen-Aggressins beim Kaninchen.

Versuch	Gift-Dosis	Erfolg	Gewicht des Versuchs-Tieres	Nummer des Versuchstieres	Art der Gift-Einspritzung	Bemerkungen.
XVIII.	1,0 cc.	† nach 3 Tagen	2295	(3)	Injektion subkutan	
	„ „	† nach 4 (!)	1745	(4)	„ „	
XIX.	1,0 „	† nach 20 Stunden	1400	(7)	„ intravenös	
	0,25 „	† nach 20 „	1840	(6)	„ „	
	0,075 „	† nach 30 „	1320	(5)	„ „	
XX.	0,1 „	† nach 32 Tagen	1470	(15)	„ „	
	0,1 „	überlebt	1605	(16)	„ intrapleural	
	0,01 „	† nach 3—4 Tagen	1420	(13)	„ intravenös	
	0,01 „	überlebt	1470	(14)	„ intrapleural	
XXI.	1,0 „	† nach 12 Stunden	2220	(11)	„ intravenös	
	1,0 „	† nach 2 Tagen	2110	(12)	„ „	NB. Gift ½ Std. auf 55—60° erwärmt.
XXII.	0,1 „	† nach ca. 30 Std.	1550	(19)	„ „	
	0,1 „	† „ „ 24 „	1480	(18)	„ „	NB. Gift ½ Std. auf 55—60° erwärmt.
XXIII.	0,1 „	† „ „ 48 „ (!)	1340	(22)	„ „	
	0,1 „	überlebt	1265	(21)	„ „	„ „ „ „ „ „

Fortsetzung von Tabelle IX.

Versuch	Gift-Dosis	Erfolg	Gewicht des Versuchs-Tieres	Nummer des Versuchs-Tieres	Art der Gift-Einspritzung	Bemerkungen.
XXIV.	0,1 „	† nach 12 Tagen	1060	(17)	Injektion intravenös	
	0,1 „	überlebt	1315	(16)	„ „	NB. Gift ½ Std. auf 55—60° erwärmt.
XXV.	2 „	† nach 2—3 Tagen		(9)	„ intraperitoneal	Versuchstier Kaninchen.
	2 „	überlebt ohne Krankheitszeichen zuletzt		(40)	„ intrapleural	„ Meerschweinchen.

NB. Die Hälfte der Bazillen des als Gift verwendeten Exsudates töten, wie gleichzeitig ein Versuch im Meerschweinchen i. perit. in 16 Stunden (in der Leiche keine Bazillen!) zeigt — Kaninchen i. pleur. — Tagen (in der Leiche keine Bazillen!). (Menge der Bazillen nicht bestimmt.

Die in diesen Versuchen als „Gift“ verwendeten Lösungen sind folgende:

Versuch XVIII. Gift = Exsudat eines Meerschweinchens, mit 4 Agar-Kulturen vom Stamm in I. Pass. in 12 St. † dem „Aggressin“ des Versuches III und IV.
„ XIX. „ = keimfreies Exsudat eines Meerschweinchens, mit 1½ Agar-Kulturen vom Stamm Shiga, VII. Pass. in < 18 St. †;
„ XX. „ = „ „ „ „ „ 3 „ „ „ „ „ „ < 15 St. †;
„ XXI. „ = „ „ „ „ „ 4 „ „ „ „ „ „ < 15 St. †;
„ XXII. „ = „ „ „ „ „ 3 „ „ „ „ „ „ ca. 15 St. †;
„ XXIII. „ = „ „ „ „ „ 1 „ „ „ „ Kruse, Pass. „ < 15 St. †;
Aggressin vom Versuch V.
„ XXIV. „ = keimfreies Exsudat v. M. 50 Vers. IX, mit unbestimmter Menge v. tier. B. + 1½ Aggr. in 9½ Std. † ohne Bazillen vermehrung (!);
„ XXV. „ = v. M. 59 Vers. IX, mit 2 Agar-Kulturen vom Stamm Shiga in 15 Std. †.

„Aggressin" und „Gift" dieselbe ist. Nichtsdestoweniger wird Kikuchi in seinem Dualismus nicht im mindesten irre.

Wir entnehmen aus seinen Versuchen, dass es nur eines besonders empfindlichen Indikators — die Kaninchen zeigen charakteristische Lähmungen! — bedarf, um auch dem Widerstrebenden den Giftgehalt der „Aggressine" glaubhaft zu machen. Wenn Kikuchi, um den Konsequenzen auszuweichen, seine Exsudate in einem Fall, wo das Experiment ein „Aggressinversuch" ist, „Aggressin" benennt, im andern Fall aber, wo die Eigenwirkung zutage tritt, „Gift", so kann uns dies nicht zu weiteren kritischen Bemühungen verführen[1]).

II. Grundversuch: Aggressin-Immunität gegenüber dem Dysenteriebacillus.

Aktive Immunität.

Ein erster Immunisierungsversuch (aus der ersten Arbeit) mit Exsudat missglückte (s. Tab. XII): ein Tier, das mit drei Injektionen vorbehandelt war, lebte nur wenig mehr als doppelt so lang wie die Kontrolle, während Injektion von 5 ccm Bouillon 8 Stunden vor der Infektion zweimal sechsfache Verlängerung des Lebens, einmal endgültige Rettung zur Folge hatte, letzteres, während die Kontrolle in 20 Stunden starb.

Weitere Versuche (der dritten Arbeit, Tab. XIII) liessen nach einmaliger Exsudatinjektion jeden Schutz vermissen, ergaben dagegen nach wiederholter Impfung eine Widerstandsfähigkeit selbst gegenüber Exsudatinjektion (Grenzbestimmung fehlt).

Passive Immunität.

Sie wurde für „Aggressin" (bei Meerschweinchen), wie für Gift (beim Kaninchen) (Tab. XIV, I u. II) bestimmt und die Möglichkeit passiver Immunisierung, wenn auch nicht mit sehr kleinen Dosen (nicht unter 0,1!), erwiesen. Dabei ist für uns, nicht aber für Kikuchi lehrreich, dass das „antitoxische" Kaninchenserum im Meerschweinchenorganismus „antiaggressiv" wirkt und umgekehrt.

Unsere Skepsis kann somit durch die Studien Kikuchis am Dysenteriebacillus nur gesteigert werden.

---

[1]) Wegen des Dysenteriegiftes vergl. S. 1007 unten.

Tabelle X.

Neutralisation der Exsudatwirkung durch Leukozyten:

I. Neutralisation des Dysenterie-„Aggressins“ durch Leukozyten (Bails 1. Grundvers. an Meerschweinchen).

Versuchs-Nummer	Aggress.-Dosis	Das Aggressin unverändert	Das Aggr. m. Leukozyt. vorbehand.	Bakt.-Dosis	Bemerkungen
VIIIa.	1,5	† nach < 20 St.	überlebt	1/5 K.	Leuk. a. Aleuronatexs. v. norm. Meerschw.
b.	1,0	überlebt!	„	„	„ „ „ „ „ „
c.	1,5	† nach ca. 12 Std.	„	„	„ „ „ „ „ „

Tabelle XI.

II. Neutralisation des Dysenterie-„Giftes“ durch Leukozyten. Giftprobe am Kaninchen.

Vers. Nr.	Gift-Dosis	Gift unverändert	Gift m. Leukozyten vorbehandelt	Bemerkungen
VII. a.	0,75 cc	† nach 25 Stunden	† nach 5 Tagen an Mischinfektion	Leuk. von e. mit Dysent. infiz. Kaninchen.
b.	0,1 „	† „ 15 „	überlebt	Leuk. a. Aleuronatexs. v. norm. Meerschw.
c.	0,1 „	† „ 24 „	† nach 2 Tagen	„ „ „ „ „ „

Tabelle XII.

Natürliche Resistenzerhöhung (durch Bouilloninjektion) und Immunisierung.

Versuch	Vorbehandelte Tiere	Nicht vorbeh. Tiere
XV.	5 cc ster. Bouill. 8 St. v. Bakt.; 1 1/2 Ag.-K.: überlebt	† nach < 20 Stunden
XVI.	„ „ „ „ „ „ 2 „ : n. 6 T. †	† „ < 20 „
XVII.	„ „ „ „ „ „ 4 „ : n. 3 T. †	† „ 12 „
XIV.	2 cc Aggr. am 20. X., 1 cc „ am 2. XI.; 1 cc „ am 11. XI.: 1 „ : n. 2 T. †	† „ < 20 „

Tabelle XIII.

Kikuchis Versuche mit dem Dysenteriebacillus aus der 2. Hauptarbeit.

A. Aktive Immunisierung.

Versuch Nr.	Vorbehandelte Tiere	Nicht vorbehandelte Tiere
	Vorbehandlung:	Ohne Vorbehandlung:
III.	0,5 15 Tage vor Injektion: † nachts. 1,5 „ „ „ „ : † n. 24 St.	† nachts $1^1/_2$ K.
I.	1 cc am 12. XII., 1,5 cc am 28. I; Inj. 12. II.: überlebt.	† nachts 2 K.
II.	1 cc am 12. XII., 1,5 cc am 28. I.; Inj. 13. II.: überlebt.	† nach 8 St. 2,5 Exs.

Tabelle XIV.

B. Passive Immunisierung.

I. Schutz gegen das „Aggressin" (Versuche an Meerschweinchen.

Versuch Nr.	Geschützte Tiere	Nicht geschützte Tiere
VI.	Schutz durch 2,5 cc I.-Ser. v. Kan. 14, 6 Std. vor Infekt.: überlebt.	Ohne Vorbehandlung: † nach 16 Std. 1,5 Exs.
VII.	Schutz durch 1,0 cc I.-Ser. v. Meerschw. 89, 15 Std. vor Infekt.: überlebt. Schutz durch 1,0 cc I.-Ser. v. Kan. 23, 15 Std. vor Infekt.: überlebt.	Ohne Vorbehandlung: † nach 20 Std. $1^1/_4$ K.
VIII.	Schutz durch 2 cc I.-Ser. v. Schaf, 16 Std. vor Infekt.: † nachts.	Normal-Serum vom Schaf: † nachts. 2 Exs.
X.	Schutz durch 1,5 cc I.-Ser. II, v. Schaf, 15 Std. vor Infekt.: † nachts.	Ohne Serum: † nachts. 2 K.
XI.	Schutz durch 2 cc I.-Ser. III, v. Schaf, ca. 20 Std. vor Infekt.: überlebt. Schutz durch 0,5 cc I.-Ser. III, v. Schaf, ca. 20 Std. vor Infekt.: überlebt.	Ohne Serum: † nach ca. 20 Std. 1 K.
XII.	Schutz durch 0,75 cc I.-Ser. IV, v. Schaf, ? Std. vor Infekt.: überlebt. Schutz durch 0,25 cc I.-Ser. IV, v. Schaf, ? Std. vor Infekt.: † in 24 Std.	Ohne Serum: † nachts. 1 Exs.
XIV.	Schutz durch 0,5 cc I.-Ser. V, v. Schaf, ? Std. vor Infekt.: überlebt.	Ohne Serum: † nachts. $1^1/_2$ K.

Versuch Nr.	Geschützte Tiere	Nicht geschützte Tiere
	Schutz durch 0,1 cc I.-Ser. V, v. Schaf, ? Std. vor Infekt.: † nachts.	Ohne Serum: † nachts. $1^1/_3$ K.
	Schutz durch 0,5 cc I.-Ser. V, v. Schaf, ? Std. vor Infekt.: † nach 5 Tagen.	Ohne Serum: † nachts. 0,75 Exs.
	Schutz durch 0,4 cc I.-Ser. V, v. Schaf, ? Std. vor Infekt.: † nach 32 Std.	Ohne Serum: † nach $8^1/_2$ Std. 0,5 Exs.
	Schutz durch 0,1 cc I.-Ser. V, v. Schaf, ? Std. vor Infekt.: † nach 24 Std.	
XIII.	Schutz durch 0,5 cc I.-Ser. Kruses unmittelbar vor Infekt.: überlebt.	Normalserum: überlebt! 1,5 Exs.
	II. Schutz gegen das „Gift" (Versuche an Kaninchen!).	
IV.	Schutz durch 2 cc I.-Ser. v. Kan. 14, subkutan 1 Std. vor Infekt.: überlebt.	Ohne Vorbehandlung: † nach 4 Tagen. 0,1 subkutan.
	Schutz durch 0,5 cc I.-Ser. v. Kan. 14, subkutan 1 Std. vor Infekt.: † nach $3^1/_2$ Tagen.	
V.	Schutz durch 1 cc I.-Ser. v. Kan. 28, i. ven. 2 Std. vor Infekt.: überlebt.	Normalserum (v. Kan.): † nach 3 Tagen. 0,1 i. ven.
	Schutz durch 0,25 cc I.-Ser. v Kan. 28, i. ven. 2 Std. v. Infekt.: überlebt.	
	Schutz durch 1 cc I.-Ser. v. Meerschw. 89, i. ven. 2 Std. v. Infekt.: überlebt.	Normalserum (v. Meerschw.): † nach $6^1/_2$ Tagen. 0,1 i. ven.
	Schutz durch 0,25 cc I.-Ser. v. Meerschw. 89, i. ven. 2 Std. vor Infekt.: † nach 1 Woche, keine Lähmung!	
IX.	Schutz durch 2 cc I.-Ser. v. Schaf, subkutan 16 Std. vor Infekt.: überlebt.	Normalserum (v. Schaf): † nach 5 Tagen. 0,1 subkutan.
	Schutz durch 0,5 cc I.-Ser. v. Schaf, subkutan 16 Std. vor Infekt.: † nach 4 Tagen.	

NB. Die Schafsera I, II, III etc. stammen von demselben Tier; sie sind entnommen:

Ser. I, nachdem in 7 Injektionen 17,5 cc Aggressin (vom Meerschweinchen) subkutan einverleibt waren;

Ser. II 3 Wochen später, nachdem in 1 ferneren Injektion 8 cc Aggressin (vom Meerschweinchen) subkutan einverleibt waren;

Ser. III, nachdem in 2 neuen Injektionen 8 cc Aggressin (vom Meerschweinchen) intravenös einverleibt waren;

Ser. IV 1 Monat nach Serum III, nachdem in 1 weiteren Injektion 7 cc Aggressin (vom Meerschweinchen) intravenös einverleibt waren;

Ser. V, nachdem nochmals in 2 Injektionen 10 + 20 cc Aggressin (vom Meerschweinchen) subkutan einverleibt waren.

3. Über Hühnercholera-Aggressin.
(Weil.)

Die Untersuchungen über Hühnercholera beanspruchen, wie gesagt, ein ganz besonderes Interesse. Handelt es sich doch hier um einen Mikroorganismus von höchstgesteigerter Aggressivität nach Bails Begriffen, von dem, für Kaninchen, nach einer Berechnung von Stang (s. S. 891 unten), 1—6 Individuen imstande sind, eine tödliche Infektion herbeizuführen.

Bei diesem Mikroorganismus, gegen den es ein bakteriolytisches Immunserum, wie überhaupt ein Schutzserum bisher nicht gab, „konnten von den Forderungen, die Bail zum Nachweis der Aggressine bei Typhus und Cholera aufstellt, ... nur zwei herangezogen werden, und zwar erstens, dass Bakteriendosen, die an und für sich nicht tödlich sind, im Verein mit dem aggressinhaltigen Exsudat den Tod herbeiführen und zweitens, dass durch Behandlung mit aggressinhaltigem Exsudat Immunität erzielt wird, die von der bakteriziden verschieden ist." Es handelt sich also um nicht mehr, aber auch nicht weniger als um die beiden entscheidenden Bailschen Grundversuche, wie wir sie nannten. Dass beide Versuche positiv ausfallen und doch eine andere Erklärung finden können, ist nach dem Gesagten selbstverständlich.

Doch sehen wir uns erst die Versuche an. Man wird, was diese betrifft, zunächst folgenden Überlegungen nur beipflichten können (Nr. 104, S. 416):

„Bei den Versuchen, die den ersten Punkt (d. h. die Infektionsbeförderung) beweisen sollten, mussten Kaninchen von vornherein ausgeschlossen werden. Diese Tiere sind für die Hühnercholera so empfänglich, dass es untertödliche Dosen für sie überhaupt nicht gibt. Bei der ungeheuren Virulenz unseres Stammes, durch Tierpassagen überdies gesteigert, reichten die minimalsten Mengen, selbst in abgeschwächtem Zustande aus, die Tiere von der Subkutis aus in längstens 24 Stunden zu töten; dann kommen bei Tieren, die mit den gleichen Mengen geimpft wurden, Differenzen bis 8 Stunden in bezug auf den Eintritt des Todes vor, so dass aus einem zeitlichen Unterschied in bezug auf die Lebensdauer bei Aggressinanwendung nicht mit Sicherheit Schlüsse gezogen werden konnten.

„Es mussten also zu dem Behufe Tiere gewählt werden, welche gegen Hühnercholera eine gewisse Resistenz zeigten, und da erschien als geeignetstes Versuchstier das Meerschweinchen. Meerschweinchen von 400 g an reagieren auf Injektion von kleinen Bakteriendosen subkutan nur mit lokalen Erscheinungen, mit Infiltraten und Abszessen. Kleine Meerschweinchen gehen auch bei der subkutanen Injektion prompt

ein, die intraperitoneale Infektion tötet kleine wie grosse Meerschweinchen mit Sicherheit. Die Angaben, dass Meerschweinchen überhaupt gegen Hühnercholera natürliche Immunität aufweisen, beziehen sich nur auf die betreffenden Stämme und haben keine allgemeine Gültigkeit. Für besonders virulente Stämme, wie für den unsrigen, oder z. B. den, den Tjaden in der Hand hatte, kann dieser Satz keine Anwendung finden."

Für Versuche mit einem Bakterium von der Virulenz des Hühnercholeraerregers war das Arbeiten mit sicher sterilen Exsudaten unerlässlich. Es wurde zunächst (nicht immer) durch Papier filtriert, dann zentrifugiert; Zusatz von 1/2 % Karbolsäure (in Verdünnung? und inwieviel von dieser?) (setzt man die Karbolsäure vor dem Zentrifugieren zu, so führt das Zentrifugieren rascher zum Ziel); es folgt dreistündiges Erwärmen auf 44°, „welche Temperatur jedoch unter keiner Bedingung überschritten werden darf, damit die Wirkung der Aggressine, welche vielleicht schon bei 44°, wenn auch nicht erheblich, so doch etwas beeinträchtigt zu werden scheint, keinen Schaden nehme" (es kann bei der Erwärmung Trübung eintreten, wahrscheinlich wegen des Karbolzusatzes; doch scheint dies ohne Belang). „Chloroform, Äther, Toluol haben sich zur Sterilisierung nicht bewährt" (S. 416). Die Sterilität wird durch reichliche Einsaat in Bouillon mit nachfolgender 48stündiger Bebrütung kontrolliert.

I. Grundversuch: Infektionsbeförderung.

Die erste Frage, nach der infektionsbefördernden Eigenschaft der Hühnercholeraexsudate, soll durch folgende Versuche bewiesen werden (siehe Tab. XV. auf der folgenden Seite).

Diese Experimente erweitern durch die sehr glückliche Variierung des Bailschen Grundversuches, die in der verschiedenörtlichen und verschiedenzeitlichen Applikation von Aggressin und Infektionsstoff liegt, unsere Kenntnisse von den Eigenschaften Bailscher Exsudate zweifelsohne in sehr dankenswerter Weise. Für die Bailsche Auffassung der Tatsachen beweisen sie aber so wenig wie die eigenen Versuche Bails. Was Weil feststellt, kann ebensogut als Gift- wie als Aggressinwirkung gedeutet werden.

Weil selbst hebt hervor, wie ungeheuer die Bakterienmenge in den verwendeten Exsudaten ursprünglich war; dementsprechend wird auch der Gehalt an Produkten des Bakterienzerfalls oder des Bakterienwachstums und -stoffwechsels kein geringer gewesen sein. Grosse Dosen reinen Aggressins sind wieder nicht zur Injektion gekommen; die Berufung auf Stang (S. 422), der bis 20 ccm Exsudat injizieren konnte, ohne eine Schädigung zu erzielen, bietet keinen genügenden Ersatz; man möchte, zumal, wie Weil selbst zugibt, die Exsudate sehr ver-

Tabelle XV.

Weils Versuche über Hühnercholera.

Erster Bailscher Grundversuch, mit mehrfachen Variationen.

Nummer des Versuches	Art der verwendeten Bakterien	Bakterien allein			Aggressin allein			Bakterien + Aggressin			Bemerkungen
		Bakterien-Dosis	Nummer des Tieres	Eintritt des Todes	Aggressin-Dosis	Nummer des Tieres	Eintritt des Todes	Aggressin-Dosis	Nummer des Tieres	Eintritt des Todes	
1.	Tier. Baz.	2 Tr.	I.	—				$2^1/_2$ cc	II.	24 Std.	Bakterien und Aggressin gleichzeitig und gleichörtlich. Kaninchen-Aggressin.
2.	„	2 Tr.	III. 150 g	43 Std.				$1^1/_2$ „	IV. 180 g	29 Std.	Bakterien und Aggressin gleichzeitig und gleichörtlich. Kaninchen-Aggressin sterilisiert.
								$1^1/_2$ „	V. 200 g	17 Std.	Bakterien und Aggressin gleichzeitig und gleichörtlich. Kaninchen-Aggressin nicht sterilisiert.
3.	Kultur-Baz.	$^1/_2$ Öse	VI.	—	$1^1/_2$ cc	VIII.	—	$1^1/_2$ „	VII.	4 Tagen	Aggressin 1 Stunde vor Bakterien, gleichörtlich, aber nur halbe Bakterien-Dosis. Kaninchen-Aggressin.
4.	Tier. Baz.?	1 Tr.	IX.	—				4 „	X.	22 Std.	Aggressin 1 Stunde vor Bakterien, verschiedenörtlich. (Aggressin subkutan, Bakterien i. periton.) Kaninchen-Aggressin.
5.	„ ?	1 Tr.			$3^1/_2$ „	XI.	—	$3^1/_2$ „	IX.	nachts	Bakterien 8 Tage vor Aggressin, verschiedenörtlich. Bakterien subkutan, Aggressin i. periton. Kaninchen-Aggressin.

NB. Die Bakteriendosis ist, soweit nichts Besonderes angemerkt, immer im ganzen Versuch dieselbe.

Die Tiere ohne Aggressin erhielten durchwegs an Stelle des Aggressins eine äquivalente Menge physiologischer Lösung in entsprechender Applikation.

schieden ausfallen können (S. 414), die Infektionsbeförderung und Eigengiftigkeit an ein und derselben Probe geprüft sehen.

Dies ist nur einmal geschehen, in Versuch 3; hier sind 1½ ccm sterilen Exsudates mitunter tödlich; Bakterien zusammen töten sie aber auch erst in vier Tagen. Für Versuch 5, in dem ebenfalls Aggressin allein als Kontrolle ohne Erfolg injiziert ist, liegen besondere Verhältnisse vor: die Bakterien sind acht Tage vorher injiziert; es besteht eine latente Infektion und wahrscheinlich auch Überempfindlichkeit (von ihr wird unten ausführlicher die Rede sein); ob das Aggressin bei gleichzeitiger Injektion dieselbe Wirkung gehabt hätte, bleibt dahingestellt.

In einer Hinsicht sprechen die Versuche jedenfalls gegen die Bailsche Auffassung, wenigstens gegen deren ursprüngliche Formulierung, wie sie noch zur Zeit der Publikation der in Rede stehenden Arbeit vorlag, darin nämlich, dass auch verschiedenörtliche und verschiedenzeitliche Einspritzung von Aggressin und Bakterien wirkt. Denn an Vermittlung der Wirkung durch Abhaltung der Leukozyten vom Ort der Infektion ist in diesen besonderen Fällen nicht wohl zu denken, höchstens an eine allgemeine Leukopenie; diese hätte man aber doch erst nachweisen müssen. Jedenfalls sind diese neuen Tatsachen unter Voraussetzung einer Giftwirkung leichter zu erklären.

Wenn sich Weil, wie oben erwähnt, auf Stang beruft, so ist hierzu noch folgendes zu bemerken; die zitierte Angabe ist, wie Herr Weil so freundlich war mir mitzuteilen, dem Artikel von Kitt im Handbuch von Kolle-Wassermann (Bd. II, S. 555) entnommen; dort steht aber ausser dieser Angabe noch folgendes zu lesen:

„Der Bacillus avisepticus war der erste Mikrophyt, bei welchem es gelang, lösliche giftige Stoffwechselprodukte, welche ein typisches Krankheitssymptom veranlassen, festzustellen, und zwar brachte Pasteur 1880 diesen Nachweis, indem er das mittelst Chamberlandkerzen bakterienfrei gewonnene Filtrat von Bouillonkulturen Hühnern subkutan einimpfte und beobachtete, dass alsdann diese Tiere auf die Dauer von 4 Stunden in auffallende Schlafsucht verfallen, sich aber hiervon wieder erholen. Diese für das Vorhandensein eines narkotisierenden Toxins sprechenden Erscheinungen sind von Salmon und neuerdings von Val. Stang bestätigt worden, welch letzterer eine sehr gründliche Arbeit über die Sachlage veröffentlichte (1901).

„Es bedarf zur Ersichtlichmachung der toxischen Wirkung verhältnismässig grosser Dosen der keimfreien Kultur. Pasteur verwendete 120 ccm auf 2 ccm im Vakuum eingeengt. Val. Stang konnte mit 2—26tägigen Bouillonkulturen (Hühnerfleisch und Rindfleisch), welche bei 37° C gezüchtet waren, nach Filtration oder Abtötung durch Toluol-

zusatz bei Hühnern und Tauben die typische Schlafsucht hervorrufen und Tauben auch tödlich vergiften, wenn er Dosen von 30—80 ccm, eingeengt auf 1—2½ ccm, zur Injektion verwendete. Die minimale tödliche Dosis bei 4tägigen Kulturen betrug ungefähr 50 ccm (1 : 6 Körpergewicht), bei 8tägiger Kultur 40—60 ccm; Züchtung bei 42° C war weniger günstig zur Toxin-Produktion als die Züchtung bei 37°. Der Tod erfolgte innerhalb 18 Stunden bei Verwendung der bei 37° 8 Tage gehaltenen Kultur, aber erst nach 13 Tagen bei gleichviel und gleichaltriger Kultur, welche bei 42° gewachsen war. 27tägige Kultur erzeugte nur Schlafsucht.

„Auch durch Erwärmen bei 58° abgetötete Bouillonkulturen erzeugten Schlafsucht und Tod. Dagegen war bei Agarstrichkulturen wegen des geringen erzielbaren Quantums keine Schlafsucht zu bewirken und verliefen Intoxikationsversuche mit bakterienfrei gemachtem Blute und Peritonealexsudat (0,5—20 ccm), sowie mit intraperitoneal eingenähten Schilfsackkulturen negativ."

Wir sehen also, um das Gift nachzuweisen, braucht es Dosen, die diejenige von Weil nicht nur, sondern auch die von Stang weit übertreffen. Über die Konzentration des „Giftes", die nötig ist, um einen „aggressiven" Effekt auszulösen, fehlt aber jeder Aufschluss.

Also, dass Gifte in den Exsudaten vorhanden sind, ist weder auf Grund der Angaben Weils, noch derer von Stang auszuschliessen. Und da die Bailsche Schule sich bisher nicht der Mühe unterzogen hat, reine Giftlösungen auf ihre Aggressivität zu untersuchen, insbesondere zu bestimmen, der wievielte Teil einer in bestimmter Zeit tödlichen Giftdosis mit lebenden Bakterien zusammen in der gleichen Zeit zum Tode führt, so ist eine Entscheidung vorerst auch nicht möglich, ob es nötig oder auch nur zulässig ist, in den Exsudaten ausser Giften noch Aggressine anzunehmen.

II. Grundversuch: Aggressin-Immunität gegen Hühnercholera.

Was den zweiten Bailschen Grundversuch, die Immunisierung betrifft, so hat Weil seine Vorgänger unbestreitbar weit, verblüffend weit übertroffen (siehe Schluss der in Rede stehenden Arbeit über aktive, und Nr. 105 und 106 über passive Immunität).

1. Aktive Immunität.

Die aktive Immunisierung mit sterilem Exsudat gelingt beim Kaninchen sicher; nur muss man mit der Probeinjektion warten, bis das einverleibte Aggressin ganz verarbeitet ist, da vor Beendigung der Verarbeitung naturgemäss der Zustand der Überempfindlichkeit besteht (S. 427).

Während ein normales Kaninchen durch $^1/_{20}$ Öse Bouillonkultur in 24 Stunden getötet wurde, überlebten drei Kaninchen die Injektion von $^1/_{10}$ Bouillonkultur, nachdem sie (S. 427 f.)

Nr.	I	mit	$^1/_2$, $1^1/_2$, 3 ccm	Exsudat bei 8tägigem Intervall,
„	II	„	$^1/_2$, $1^1/_2$, 3 „	„ „ „ „
„	IV	„	1, 2 ccm	„ „ „ „
„	III	„	5 ccm	„ bei einzeitiger Einverleibung

immunisiert worden waren (Probeinjektion 14, 11, 14, 25 Tage nach der letzten Aggressininjektion).

Auch Vögel, die ebenfalls von grösster Empfindlichkeit sind, hat Weil gegen grosse Virusdosen aktiv immunisiert:

I. Eine Henne mit $^1/_2$, 1, $1^1/_2$ ccm Kaninchenexsudat in 8tägigem Intervall,

II. Eine Taube ebenso.

(Probeinfektion nach 11 bezw. 8 Tagen mit $^1/_{10}$ Öse Bouillonkultur; $^1/_{20}$ Öse tötete Kontrollhenne und Kontrolltaube in 24 Stunden.)

Bei der Taube erwies sich einmalige Injektion von $^1/_2$ Exsudat, sowie zweimalige von $^1/_2$ und 1 mit 8 Tagen Intervall wirkungslos.

Bemerkenswert ist, dass die aktive Immunität auch gegenüber nichtsterilisiertem, mehr oder minder bazillenreichen Exsudat bestand (2 Fälle):

I. Immunisierung wie oben: nach 10 Tagen $^2/_{10}$ ccm Exsudat,

II. „ „ „ „ 8 „ $^2/_{10}$ „ „

beim zweiten Tier nach weiteren 8 Tagen 1 ccm, nach abermals 8 Tagen $1^1/_2$ ccm. Beide Tiere gesund.

Es bleibt nachzutragen, dass, wo Bazillen einverleibt wurden, sei es mit, sei es ohne Aggressin, sofern nicht akuter Tod eintrat, ein lokales Infiltrat zustande kam, das mehr oder weniger lange bestand, in schwereren Fällen zur Nekrose führte. Im letzten Fall (Injektion von infektiösem Aggressin bei immunisiertem Tier) erweichte das Infiltrat im Verlauf von 4 Wochen; es wurde gespalten und drainiert; in ihm waren, dies sei für später notiert, noch nach 2 Monaten (von der Spaltung oder der Infektion an gerechnet?) lebende Bakterien nachzuweisen!

Bevor wir uns über das Wesen dieser neuen, sehr ausgesprochenen Immunität klar zu werden versuchen, sehen wir uns zweckmässigerweise nach den Versuchen über passive Immunisierung um (Nr. 105 und 106). Auch ihr Ergebnis ist glänzend (Tab. XVI).

Drei Meerschweinchen ertrugen bei einer Immunserumdose von 1 ccm $^1/_{10}$, eines sogar $^1/_2$ ccm Bouillonkultur durchweg ohne Schaden, sogar bei intraperitonealer Infektion; die Kontrollen, alle mit 1 ccm Normalserum und $^1/_{10}$ ccm Kultur eingespritzt, gingen in 9, zweimal in ungefähr 10 Stunden ein.

Tabelle XVI.

Weils Versuche über passive Immunität gegen Hühnercholera.

I. Das Immun-Serum 14—16 Stunden vor den Bakterien injiziert.

Zum Schutz verwendetes Serum stammt von	Zur Infektion verwendeter Bakterienstamm	Kein Immun Serum 1 cc Normal-Serum	Immun-Serum			Versuchstier
			1 cc	1/2 cc	1/10 cc	
Kaninchen IV (hatte erhalten 68 cc Exsudat in 8 Injektionen).	Stamm Prag	† in 24 Std.	überlebt	überlebt	überlebt	weisse Maus
	„ Teplitz	† in $<$ 19 „	„	„	„	„ „
	„ München	† in $<$ 19 „	„	„	„	„ „
Kaninchen VI (hatte erhalten 49 cc Exsudat in 6 Injektionen).	„ Prag	† in $<$ 18 „	„	„	„	„ „
	„ Teplitz	† in $<$ 18 „	„	„	„	„ „
	„ München	† in $<$ 18 „	„	„	„	„ „
Kaninchen VII (hatte erhalten 57 cc Exsudat in 8 Injektionen).	„ Prag	† in $<$ 18 „	„	„	„	„ „
	„ Teplitz	† in $<$ 18 „	„	„	„	„ „
	„ München	† in 22 „	„	„	„	„ „
Kaninchen VIII (hatte erhalten 58 cc Exsudat in 5 Injektionen).	„ Prag	† in $<$ 18 „	„	„	„	„ „
	„ Teplitz	† in $<$ 15 „	„	„	„	„ „
	„ München	† in 24 „	„	„	„	„ „
Kaninchen-Ser. IV	Stamm Prag	† in 12 Std.	[† an Seuche!]	überlebt		Kaninchen
	„ Teplitz	† in $<$ 20 „	überlebt	„		„
	„ München	† in $<$ 20 „	„	„		„

Kaninchen-Ser. VI	Stamm Prag	Dieselbe Kontrolle wie für Ser. IV	überlebt	† nach 6 Tagen		Kaninchen
	„ Teplitz	desgl.	[† an Seuche]	überlebt		„
	„ München	„	überlebt	[† wahrscheinlich wegen Darmverletz.]		„
Kaninchen-Ser. VII	„ Prag	„	„	überlebt		„
	„ Teplitz	„	„	„		„
	„ München	„	„	„		„
Kaninchen-Ser. VIII	„ Prag	† in < 16 Std.	„	„		„
	„ Teplitz	† in < 16 „	„	„		„
	„ München	† in < 20 „	„	„		„
			Serum-Dosis 2 cc	Serum-Dosis 1 cc	Serum-Dosis 0,25 cc	
Kaninchen-Ser. VI	Stamm Prag	† in 21 Stunden	† in 8 Tagen	† nach 3 Tagen	überlebt (!)	Taube

II. Das Immun-Serum gleichzeitig mit den Bakterien injiziert.

		Normal-Serum 1 cc	Immun-Serum 1 cc	Immun-Serum 0,75 cc	Immun-Serum 0,25 cc	
Kaninchen-Ser. IV	Stamm Prag	† in < 14 Std.		überlebt	überlebt	weisse Maus
„	„ Teplitz	† in < 20 „		„	„	„ „
„	„ München	† in < 14 „		„	„	„ „
„	„ Prag	† in <14 „	überlebt			Kaninchen
„	„ Teplitz	† in < 18 „	„			„
„	„ München	† in < 14 „	„			„

Was die Kaninchen betrifft, so dienten als Kontrollen grössere, zur Immunitätsprüfung aber kleinere „bis 800 g schwere, welche den höchsten Grad der Impfindlichkeit darstellen" (S. 157).

Diese Versuche sind nun in der Tat von der denkbar grössten Übereinstimmung, wenn wir von zufälligen Störungen in der zweiten Gruppe absehen, die durch Mischinfektion entstanden sind:

Bei voraufgeschickter Seruminjektion von 1 und 1/2 ccm haben alle Mäuse und Kaninchen bei sehr grossen Bakteriendosen überlebt mit Ausnahme eines einzigen Kaninchens, bei dem 1/2 ccm nur eine Verschiebung des Todes (auf den sechsten Tag) ergeben hatte. Einen paradoxen Befund, wie uns deren weitere unten beschäftigen werden, lieferte die dritte Gruppe, indem von drei Tauben mit Immunserum bloss diejenige überlebte, die die kleinste Dosis erhalten hatte.

Auch gleichzeitige Seruminjektion schützte Mäuse (0,75 und 0,25 ccm) und Kaninchen (1 ccm) ebenfalls vor sehr grossen Bakteriendosen. Ja, sogar nachträgliche Seruminjektion hatte (S. 169 unten) insofern Erfolg, als statt einer akuten Infektion nur chronischer Marasmus eintrat, der erst nach 9 Tagen zum Tode führte (hierauf kommen wir zurück). (Die durchgehend angewandte Bakteriendosis war wohl ein Vielhundertfaches der minimalen letalen Dosis [genauere Berechnung fehlt!].)

Das Verhalten der immunen Tiere nach der Probeimpfung war freilich kein normales; vielmehr „reagieren die immunen Tiere auf die Infektion mit Ausbildung von Infiltraten, die sich im Laufe der ersten Tage vergrössern, dann stationär bleiben, sich verhärten und schliesslich nekrotisch werden. Solange letzterer Umstand nicht eingetreten ist, sind die Tiere noch in Gefahr, das Leben zu verlieren. Das nekrotische Infiltrat jedoch wird rasch resorbiert und die Tiere, die manchmal unter dem Einfluss der Infiltrate zu leiden haben, erholen sich dann rasch. Man muss, um von der sicheren Wirkung des Immunserums überzeugt zu sein, die Tiere solange in Beobachtung halten, als das Infiltrat nekrotisch zu werden beginnt." Wen erinnern diese Angaben nicht an die Verhältnisse bei Verimpfung endozellulärer Gifte (Beispiel folgt unten)? Mit der Annahme eines Widerspiels toxischer und antitoxischer Kräfte steht auch folgender Zusatz keineswegs im Widerspruch: „Am stärksten sind die Infiltrate auffallenderweise beim Stamm ‚Prag' ausgebildet, gegen den die Tiere immunisiert waren."

Immerhin sind die Verhältnisse hier sichtlich ziemlich verwickelt und entbehren einer genügenden experimentellen Aufklärung. Sehen wir uns daher erst nach sicheren Anhaltspunkten für die Urteilsbildung um.

Solche dürfen wir von einem genaueren Studium der Vorgänge erwarten, die sich im immunen Tiere im Gefolge der Infektion abspielen.

Soll die neue, für Hühnercholera tatsächlich unerhörte Immunität als antiaggressive anerkannt werden müssen, so dürfen bestimmte Eigentümlichkeiten bei der Infektion des immunen Tieres nicht fehlen.

Wie man sich erinnert, besteht die Aggressivität eines Bakteriums darin, dass es durch Absonderung bestimmter Stoffe (oder eine gleichwertige Zustandsänderung physikalisch-chemischer Art in seiner Umgebung) die Leukozyten vom Ort der Infektion abhält oder doch an der Phagozytose, zum mindesten der Bakterienzerstörung hindert und sich so die Möglichkeit der uneingeschränkten Vermehrung schafft.

Dieser Auffassung entsprechend muss man bei antiaggressiver Immunität erwarten:

1. wirkliches Zuströmen von Leukozyten,
2. starke Phagozytose und intrazelluläre Zerstörung der Bakterien,
3. Ausbleiben der Bakterienvermehrung.

Der letzte Punkt ist der wichtigste; denn vom Begriff der Aggressivität ist nur der Unterbegriff der Vermehrungsfähigkeit im Tierkörper ein wesentlicher und nicht loszutrennender Bestandteil; die Schutzrolle der Leukozyten tritt zwar schon in der Typhus-Cholerastudie als gleichberechtigt auf, ist aber tatsächlich historisch ein Akzidens.

Gerade die Hühnercholera, deren Erreger den höchsten denkbaren Grad der Aggressivität besitzt und zugleich gegenüber dem störenden Einfluss nebensächlicher, nach Bail zufälliger und nur unter bestimmten Bedingungen wirksamen Schutzkräfte wie der Bakteriolyse durch die Säfte unzugänglich ist, gerade bei ihr wird man die Erfüllung aller dieser Postulate in besonders reiner und ausgeprägter Form erwarten.

Leider werden unsere Erwartungen schon früh (S. 163) herabgestimmt, indem die Diskussion schon der ersten Versuchsreihe mit dem Satz beginnt: „Über den Mechanismus der Aggressinimmunität lässt sich vorderhand nichts Bestimmtes aussagen.“

Nicht mehr befriedigt ferner die Auseinandersetzung mit den anderen möglichen theoretischen Auffassungen des neuen Tatbestandes.

Dass die Immunität auch hier keine bakteriolytische sei, wird lediglich aus der Tatsache erschlossen, dass die eingeführten Bazillen auch beim immunen Tiere sich am Ort der Infektion vermehren. Versuche in vitro wurden angesichts dieser Tatsache für überflüssig gehalten (106, S. 177). Mit dem Gedanken an die Möglichkeit einer antitoxischen Immunität wird der Passus (S. 176 oben) fertig: „Wie weit Entgiftungsverhältnisse in Betracht kommen, soll, da wir von dem Toxin

und Endotoxin gerade der echten Parasiten so wenig Sicheres wissen, unentschieden bleiben."

Und nun die Probe auf die Aggressintheorie? Wir haben uns eben klar gemacht, dass man auf Grund der Aggressintheorie beim immunisierten Tier als charakteristische Erscheinung das Ausbleiben der Bakterienvermehrung erwarten muss. In den Weilschen Arbeiten über Hühnercholera stossen wir aber fast Schritt für Schritt auf die Beobachtung, dass der Mikrobe sich bei aktiver wie bei passiver Immunität sehr erheblich vermehrt. Weil selbst sagt bei der Epikrise von Versuchen, wo Meerschweinchen Immunserum mit Bakterien zusammen intraperitoneal erhielten (l. c., S. 174): „Auffallend und überraschend ist der Befund bei den Immuntieren nach 24 Stunden. Man findet nach dieser Zeit eine starke, fast erschreckende Vermehrung der Bazillen, so dass man nach dem Bauchhöhlenbefund um das Leben des Tieres fürchtet. Die Vermehrung der Bazillen im Immuntier ist eine so intensive wie beim Kontrolltier etwa zwei Stunden vor dem Tode (im Original nicht gesperrt); „dabei befinden sich die Tiere vollkommen munter und zeigen nicht die geringsten Krankheitserscheinungen."

Ausser dem Ausbleiben der Bakterienvermehrung müsste das Immuntier eine intensive Zerstörung der Bakterien durch Phagozytose zeigen; wie es damit steht, zeigt die Fortsetzung der eben zitierten Stelle: „Neben den massenhaften Bazillen finden sich aber grosse Mengen von Leukozyten — dicker Eiter — welche wohl zum grössten Teil die Unschädlichkeit der Bakterien bewirken. Auffallenderweise konnte Phagozytose nie mit Sicherheit beobachtet werden" (im Original nicht gesperrt!). Wir können sonach nur finden, dass die Vorgänge beim immunen Tier zur Aggressintheorie in vollem Gegensatze stehen.

Weil erinnert sich des Befundes von Sobernheim, wonach auch bei Milzbrandimmunität das Blut voll von Milzbrandbazillen gefunden wurde, wird aber an der Aggressintheorie nicht im mindesten irre. Als Grund hierfür lässt sich nur die Überzeugung finden, dass eine sichere Immunisierung gegen echte Parasiten eben nur unter Voraussetzung der Aggressintheorie sich erzielen lasse. Dies kommt sehr deutlich in der Polemik gegen Wassermann und Citron, deren Arbeiten weiter unten (S. 929 ff.) besprochen werden, zum Ausdruck. So sagt Weil in einem Nachtrag zu einer seiner eben besprochenen Arbeiten (106, S. 182), nachdem er sich in anderer Richtung mit den genannten Autoren auseinandergesetzt: „Was jedoch die Aggressinimmunität betrifft, von der Wassermann und Citron behaupten, dass dieselbe auf einfachere und viel billigere Weise durch die von ihnen hergestellten, angeblich den Aggressinen analogen Präparaten erzielt werden kann, so

muss daran doch gezweifelt werden.“ Von der Berechtigung dieser Berufung wird später ausführlicher die Rede sein.

Also auch hier, wo die Bedingungen für einen unzweideutigen Beweis so günstig als möglich schienen, suchen wir vergebens nach der experimentellen Stütze der Bailschen Lehre. Was wir finden, ist ein unerwarteter praktischer Erfolg, ist die Entdeckung, dass im infektiösen Exsudat von Tieren, die der Hühnercholera erlegen sind, die Antigene wirksamer Antikörper leicht zu erhalten sind, während die bisher versuchten Methoden ihrer Gewinnung durchweg fehlgeschlagen haben. Diese Antigene und Antikörper können aber nicht Aggressine und Antiaggressine, sie können, wie wir zu zeigen hoffen, nur Toxine und Antitoxine sein.

Dass Weil selbst für das Unbefriedigende seiner Ergebnisse nicht ganz blind gewesen ist, beweist die, wenn auch etwas versteckte, so doch unverkennbare Konzession an Andersgläubige und die Resignation, die im Schlusssatz der ersten Studie enthalten ist:

„Mögen die Ansichten über die in dieser Arbeit behandelten theoretischen Fragen welche immer sein, soviel ist sicher, dass es mit Hilfe einer auf Grund dieser Vorstellungen angewendeten Methode gelingt, gegen eine Erkrankung, gegen welche es bisher nur ausnahmsweise und unter ganz besonderen Umständen gelungen ist, Immunität zu erzeugen, das empfänglichste Tier gegen den virulentesten Stamm auf eine einfache und sichere Weise zu immunisieren.“

4. Über das Tuberkulose-Aggressin (Bail).

Eine ausführlichere Besprechung erfordert wegen ihrer theoretischen Bedeutung nur noch die Studien von Bail über das Tuberkulose-Aggressin.

Die erste der angeführten Arbeiten über Tuberkulose verrät noch keine bestimmte Beziehung zur Aggressintheorie, sie bestätigt und erweitert, auf Grund selbständiger Untersuchungen, zunächst bloss die Beobachtungen von Deutsch über „Superinfektion“ (Wien. klin. Woch. 1904, S. 764) durch Mitteilungen über den akuten Tod von Meerschweinchen, die nach längerem Bestehen einer experimentellen Tuberkulose mit einer grösseren Dose von Tuberkelbazillen reinfiziert werden. Aus ihnen geht hervor, dass nach gewisser Zeit sich im infizierten Organismus ein Zustand der Überempfindlichkeit ausbildet, der meist, aber nicht immer durch die Unfähigkeit charakterisiert ist, bei intraperitonealer Neu-Infektion ein leukozytenarmes Exsudat zu liefern

(„Lymphozyten-Reaktion"!). In diesem Stadium kann der Tod spontan eintreten, er kann aber auch akut herbeigeführt werden, wie eben gesagt, durch grössere Mengen Bazillen, ebensogut aber auch durch Tuberkulin. Bemerkenswert ist, dass der Zustand der Überempfindlichkeit seinerseits nicht akut durch Einimpfung massenhafter Bakterien zu erzeugen ist.

Die Brücke zur Aggressintheorie wird in der zweiten Mitteilung auf Grund der Entdeckung geschlagen, dass die „Exsudatflüssigkeit von typisch überempfindlichen Tieren (mit Lymphozytenreaktion) imstande ist, in Verbindung mit grösseren Mengen von Tuberkelbazillen Meerschweinchen von ca. 200 g Gewicht binnen kurzer Zeit zu töten", während „weder die Flüssigkeit allein, noch die reinen Bazillen dazu geeignet sind".

In dieser Flüssigkeit sieht Bail ein Aggressin; seiner Argumentation auf diesem Gebiete zu folgen, wird noch schwerer, als bei den Typhus- und Cholerastudien. Bail glaubt zwischen den Verhältnissen beim akuten Tuberkulosetod und bei den Choleraversuchen eine vollkommene Parallele ziehen zu können. Bei intraperitonealer Impfung eines normalen Meerschweinchens mit einer grossen Dosis (100 mg) von Tuberkelbazillen tritt starke Leukozytose der Bauchhöhle ein; ihr folgt eine energische Phagozytose, so dass „nach 6—8 Stunden fast keine freien Bazillen mehr zu finden sind; die Bazillen verschwinden allmählich; es folgt chronische Tuberkulose. Injiziert man ganz dieselbe Dosis einem überempfindlichen Tier oder aber einem normalen mit dem Exsudat eines überempfindlichen zugleich, so bleibt die Leukozytose aus und es folgt akuter Tod. Bail sagt: „Das nur wenige Stunden andauernde Krankheitsbild eines typisch überempfindlichen Meerschweinchens nach neuerlicher Bazilleneinspritzung" — und dasselbe gibt er für Folgeerscheinungen kombinierter Einspritzung von „Aggressin" und Bazillen beim normalen Tier zu — „ist nun ganz zweifellos das einer Vergiftung. Da aber bei Verwendung sorgfältig gewaschener Bazillen nichts anderes als nur diese eingeführt werden, so muss das Gift erst durch Auflösung frei geworden sein. Eine erhöhte Lösungsfähigkeit der Körpersäfte, zusammen vielleicht mit einer bereits durch die Krankheit angesammelten Giftmenge, würde den raschen Vergiftungstod erklären." Weil jedoch ein deutlicher Unterschied in der Lösungsfähigkeit der Körpersäfte normaler und überempfindlicher Tiere nicht zu erkennen ist, so glaubt Bail die Erklärung anderswo suchen zu müssen; und er findet sie im verschiedenen Verhalten der Leukozyten. Gift wird beim normalen wie beim überempfindlichen Tiere frei; aber beim ersteren wird es alsbald durch die herbeigeeilten Leukozyten neutralisiert, im letzteren jedoch infolge des Ausbleibens der schützenden Zellen resorbiert.

Wo liegt aber in diesem letzteren Fall die Analogie zum Aggressinversuch? Das Charakteristische dieses Versuchs soll doch die Vermehrung einer untertödlichen Bakteriendosis sein. Ja, aber Bail kennt auch einen atypischen Aggressinversuch. Wir sahen, dass beim Cholera-Aggressinversuch der Tod, besonders bei Zugabe von bakteriolytischen Immunserums, „mit steriler Bauchhöhle", also an Vergiftung eintreten kann; für diese Fälle lässt sich allerdings eine vollkommene Analogie aufstellen; aber das sind eben die Fälle, die der Regel widersprechen, sind Fälle, die in höchstem Grade dem Verdacht unterliegen, es möchte die Agressineinwirkung eine reine Gifteinwirkung sein.

Bail kommt nur dadurch in die Lage, den Grundversuch bei Tuberkulose für seine Theorie zu verwenden, dass er zunächst auf den Nachweis des Hauptcharakteristikums der Aggressinwirkung, die Bakterienvermehrung, verzichtet; dies an und für sich ist eine angesichts der besonderen Verhältnisse — der ausgesprochenen Chronizität der tuberkulösen Infektion — durchaus begreiflich: Der Tuberkelbazillus kann dank seiner Natur — ganz unabhängig von Hemmungsvorrichtungen am Ort seiner Niederlassung — sich nicht mit der Geschwindigkeit anderer Bakterien vermehren, so dass in wenigen Stunden der befallene Organismus von ihm überschwemmt sein könnte. Ferner gibt es — wenigstens für virulente Stämme als Infektionsstoff und das Meerschweinchen als Versuchstier — keine untertödliche Dosis. Auf gewöhnliche Weise, indem man einer untertödlichen Bakteriendosis durch Aggressin zur dauernden Vermehrung und so zum Sieg über den infizierten Körper verhalf, konnte also das Aggressin für Tuberkulose nicht nachgewiesen werden. Man wird daher Bail wohl folgen können, wenn er nach einem indirekten Beweis sucht. Man wird auch verstehen, dass Bail in der Abhaltung der Leukozyten ein Anzeichen des Vorhandenseins von Aggressin zu sehen glaubt. Um dies Anzeichen der Möglichkeit für einen Beweis zu nehmen, hätte aber doch erst wie schon bei Besprechung der Choleraversuche betont worden ist, nachgewiesen werden müssen, dass erstens Gifte nicht auch negativ-chemotaktisch wirken können, dass zweitens das verwendete Aggresin in Dosen, von dem eben die Rede war, wirklich giftfrei sind.

Diese unerlässlichen Voraussetzungen der Bailschen Argumentation fehlen; wir können daher Bail in seinen Schlüssen auch hier keineswegs folgen. Die Unsicherheit der Sachlage wird dadurch erhöht, dass, wie Bail selbst zugibt, infolge technischer Schwierigkeit der Beweis noch aussteht, dass eine stärkere Auflösung der Bakterien in den Säften überempfindlicher Tiere fehlt. Nach gewissen Anschauungen, die unten zur Sprache kommen, ist mit der Möglichkeit wohl zu rechnen. Bail glaubt übrigens die Annahme eines Giftgehaltes der Tuberkulose-

Exsudate indirekt durch den Hinweis darauf als unhaltbar hinzustellen, dass „selbst die grössten bei kleinen Meerschweinchen intraperitoneal anwendbaren (?!?) Tuberkulinmengen ebensowenig wie Tuberkelbazillen allein imstande sind, ein Tier akut zu töten. Auch eine wesentliche Änderung des Zellbefundes rufen sie nicht hervor" — wird beigefügt.

Hier rechnet Bail nicht mit der Möglichkeit, dass die Gifte der Exsudate erstens mit denen des künstlichen Tuberkulins sich nicht zu decken brauchen; wir wissen doch, gerade was Tuberkulosegifte betrifft, zur Genüge, von wie grossem Einfluss auf das Endergebnis die Art und Weise der Gewinnung ist; er rechnet aber auch nicht mit der anderen Möglichkeit, dass nämlich ein und dasselbe Gift, im Körper entstanden, sich in einem anderen Lösungszustand befindet, als künstlich gewonnenes, das wir schon im Abschnitt über die Hühnercholera streiften, die, wie wir sehen werden, ernstlich Beachtung verdient.

Es ist noch zu erwähnen, dass Bail als Tuberkuloseaggressin nur in Ausnahmefällen Exsudate verwendet hat, das aus spontan gestorbenen Tieren gewonnen war. Er sagt hierüber, ferner bezüglich bestimmter eigentümlicher Eigenschaften der Exsudate überhaupt, folgendes: „Man ist natürlich bezüglich solcher freiwillig gebildeter Exsudate auf den Zufall angewiesen, da sie kein häufiger Befund sind; manche Flüssigkeit, die man so findet, mag überdies reines Stauungstranssudat sein. Weitere Beobachtungen sind hier noch erforderlich. Immerhin beweisen solche, bisher nur vereinzelt beobachtete Fälle, dass dasjenige, was den akuten Tod von Meerschweinchen veranlasst, im Körper tuberkulöser, überempfindlicher Tiere bereits vorhanden ist und nur auf geeignete Weise in einer pathologischen Körperflüssigkeit gesammelt zu werden braucht. Die weitaus beste Methode scheint dafür die Einspritzung lebender Bazillen in grösserer Menge zu sein. Aber bereits in der ersten Mitteilung über diesen Gegenstand wurde mitgeteilt, dass nicht jedes Exsudat tuberkulöser Meeschweinchen zur Erzeugung des akuten Todes geeignet ist. Ausgesprochene Lymphozytenreaktion ist unbedingt erforderlich. Ist diese nach intraperitonealer Injektion von Bazillen vorhanden, so wird man bei Anwendung von etwa 5 ccm der klar zentrifugierten Flüssigkeit und 100 mg möglichst junger Bazillenkulturen nur selten Misserfolge erleben. Finden sich aber im Exsudat, das dann meist trüb ist, polynukleäre und Makrophagen mit starker Phagozytose, so erfolgt niemals akuter Tod. Selbst wenn bei überwiegender Lymphozytenreaktion grössere Mengen von polynukleären Zellen und Makrophagen enthalten sind, wird der Erfolg zweifelhaft." Das Durchschnittsaggressin war also ein Bauchhöhlenexsudat, in dem schon so viele Bazillen aufgelöst worden waren, um bloss mit dem resorbierten Bruchteil ein Tier zu töten!

Bail fährt fort: „Auch bei jenen mit fortschreitender Erfahrung immer seltener werdenden Fällen, wo Exsudate mit anscheinend reiner Lymphozytenreaktion versagen, muss ein Fehlen dieses besonderen Zustandes vorläufig noch angenommen werden. Doch beruht dies möglicherweise noch auf ungenügender Erkenntnis."

„Denn gewisse Erfahrungen deuten darauf hin, dass die Verhältnisse in diesen Exsudaten möglicherweise noch etwas verwickelterer Natur sind. Der Befund an den ausführlicher beschriebenen Tieren, 325 und 326, zeigt, dass erwärmte (1/2 Stunde auf 60°) Exsudate nicht nur keine Einbusse, sondern sogar eine Verstärkung ihrer Wirkung erlangen können. Der Befund ist nicht vereinzelt."

„Damit hängt wahrscheinlich ein anderer sehr sonderbarer, bisher dreimal gemachter Befund zusammen, der schon bei Erwähnung der Tiere 183 und 184 angeführt wurde, dass nämlich kleinere Mengen des gleichen Exsudates akuten Tod herbeiführen, grössere aber nicht."

„Es wäre daran zu denken, dass neben der Eigenschaft der Exsudate, welche den akuten Tod herbeiführt, noch eine zweite vorhanden ist, welche diese behindert; sie wird durch Erwärmen beseitigt und ist in geringen Exsudatmengen nicht in genügender Stärke vorhanden. Für eine genauere Untersuchung ist es erforderlich, die Exsudate überempfindlicher Tiere nach Beschaffenheit, Zell- und Bazillengehalt, genau zu charakterisieren und jedes irgend unterscheidbare Exsudat für sich zu prüfen. Die Forderung ist aber wegen der wechselnden und oft sehr geringen zu gewinnenden Flüssigkeitsmenge nicht ganz leicht zu erfüllen."

„Abgesehen von diesen noch zu studierenden Besonderheiten ist es aber klar, dass das Exsudat überempfindlicher Tiere alle Eigenschaften besitzt, um mit dem Tuberkelbazillus zusammen dieselbe Wirkung zu entfalten wie ein Choleraaggressin mit Choleravibrionen. Hier wie dort tritt als auffälligstes Moment die Leukozytenabhaltung oder mindestens die Verzögerung des Zellzutrittes bei Anwendung von Aggressin und Bazillen hervor, womit dann Krankheit und Tod verbunden ist. Es steht also nichts im Wege, die Wirkung des Exsudates überempfindlicher Tiere als aggressive zu bezeichnen, oder nach der üblichen Ausdrucksweise, das Vorhandensein des Tuberkuloseaggressins in solchen Exsudaten anzunehmen."

„In diesem Moment der Giftzurückhaltung, vielleicht ausgiebigster Giftzerstörung der in die Zellen aufgenommenen Bakterien liegt eine Bedeutung der Phagozytose, die im gegebenen Falle noch wichtiger werden kann wie der Zerfall und das Absterben der Bazillen. Gerade für Tuberkulose lässt sich dies, wie weiter unten ausgeführt wird, sehr wahrscheinlich machen."

„Noch ein weiterer Punkt wird verständlich. Alle beschriebenen Erscheinungen, namentlich aber der akute Tod, erfolgen um so leichter, je jünger die dabei verwendete Tuberkelbazillenkultur ist. Daraus erhellt wieder die hohe Wichtigkeit der „primitiven" Bazillen Marmoreks, welche als Jugendformen der so wichtigen Auflösung leichter zugänglich sein dürften als ausgereifte."

„Dass und wie quantitative Verhältnisse des Aggressins einerseits, der Bazillen andererseits beteiligt sind, bleibt der nächsten Mitteilung vorbehalten, die in Bälde erfolgen soll. Denn das Exsudat überempfindlicher Tiere bedarf der genauen Analyse, da es ja seiner ganzen Entstehung nach neben Aggressin auch Gift enthalten muss. Dann wird es auch Zeit sein, auf die Erklärungsmöglichkeit der Tuberkulinwirkung des näheren einzugehen."

Also wieder dasselbe Verfahren, wie früher: Die Aggressintheorie wird zunächst als die einzige hingestellt, die eine Gruppe neuer Erscheinungen soll erklären können; mehr und mehr treten dann die Zugeständnisse an eine andere Auffassungsmöglichkeit — die Gifttheorie — hervor und zum Schluss wird der Leser auf künftige Untersuchungen verwiesen, die das Festhalten an der Aggressintheorie allen Bedenken zum Trotz rechtfertigen sollen!

Und nun diese weiteren Untersuchungen? Sie haben, will uns scheinen, ganz andere Wege genommen, als geplant war.

Einige Wochen nachher hat Bail gezeigt (Nr. 110), dass man Meerschweinchen durch direkte Injektion von Bakterien allein in die Blutbahn (ins Herz) sehr wohl, wenn auch nicht akut, so doch subakut, zu töten vermag, obschon nicht, wie im Aggressinversuch, 100 mg, sondern nur 5—10 mg zur Verwendung kamen! Die Tiere starben in 6—9 Tagen. Bail selbst sagt folgendes über die Bedeutung dieses Phänomens (etwa in der Mitte des Artikels): „Die Erklärung dieser Versuche kann kaum zweifelhaft sein. Die fast augenblicklich nach der Einspritzung grösserer Bazillenmengen eintretende Abmagerung, die vollständige Phthise der Tiere kann nur auf eine Vergiftung durch die eingespritzten Bazillen bezogen werden. In der Tat ergibt der Infektionsbefund keine Organveränderung, auf die der Tod ursächlich zurückgeführt werden könnte, insbesondere keine Tuberkulose."

Dreimal hat Bail bei solchen vergifteten Tieren die Superinfektion in die Bauchhöhle am 9. Tag, mit derselben Dosis (100 mg) vorgenommen, die zu dem „Aggressin"-Versuch gedient hatte. Zwei von drei Tieren starben akut (in 2 bezw. 7 ½ Stunden), eins, schon am 5. Tag neugeimpft, lebte 4 Tage weiter. Aus diesem Versuche kann man nicht viel schliessen, da die Kontrolle zu den ersten beiden auch am 9. Tage einging, beim dritten die Intoxikation noch nicht sehr weit

fortgeschritten war und es sich um ein besonders grosses Tier handelte. Soviel beweisen aber die Versuche sicher:

1. dass Meerschweinchen an Vergiftung durch reine Bazillenleiber ziemlich rasch eingehen können, und

2. dass die tödliche Giftdosis schon im zwanzigsten Teil der Bakteriendosis enthalten ist, die im Aggressin-Versuch als Zugabe zum Aggressin verwendet worden war.

Man erinnert sich angesichts dieser Versuche vielleicht des Bailschen Satzes, der sich auf den möglichen Giftgehalt dieser Zugabe bezog (Nr. 97, S. 357): „Man kann sich nur sehr schwer vorstellen, dass gerade $^1/_4$ oder $^1/_2$ Öse voll Bakterien durch ihre Auflösung das zum Tode des Tieres noch fehlende Gift liefern sollte.“ Man erinnert sich vielleicht auch unserer Vermutung, dass der Nachweis der Gifte, um die es sich hier handelt, in hohem Masse von scheinbaren Zufälligkeiten der Versuchstechnik abhängig sei.

5. Über das Staphylokokken-Aggressin.

Da die übrigen Arbeiten, die für die Aggressintheorie Beweismaterial liefern wollen, nach dem Schema der besprochenen Hauptarbeiten angelegt sind und nur die alten Argumente wiederholen, kann die weitere Kritik sich kürzer fassen.

Der Staphylococcus ist die letzte Bakterienart, bei deren Studium Bail selbst sich beteiligt hat (112—114). Die erste Publikation über den Gegenstand verdanken wir Hoke (111).

Die Arbeiten über den Staphylococcus geben nur zu kurzen Bemerkungen Anlass. Tabelle XVII und XVIII geben das Tatsächliche der Hokeschen, Tabelle XIX und XX das der Bailschen Arbeit wieder.

Tabelle XVII gibt fünf Versuche nach dem Schema des

I. Grundversuchs;

alle zeigen eine sehr deutliche Infektionsbeförderung. Die Zahl der Bakterien an der Infektionsstelle war beim Aggressintier reichlicher (die Angaben über den Kokkengehalt des Herzblutes sind ungenügend [zweimal scheinen die Kokken beim Aggressintier reichlicher gewesen zu sein, einmal bei beiden gleich; für zwei Fälle bleibt das Verhältnis unentschieden]). Leider fehlt wieder durchweg die Kontrolle der Wirkung reinen Aggressins.

Den I. Grundversuch haben auch Bail und Weil angestellt, im ganzen mit demselben günstigen Ergebnis, was die Beförderung der Infektion betrifft; nur einmal fehlte der Unterschied zwischen Aggressin- und normalem Tier (4. Versuch). Diese Versuchsserie hat vor der Hokeschen die Kontrollen mit reinem Aggressin voraus; diese sind jedoch nur mit den Dosen angestellt, die sonst mit Bakterien zusammen

injiziert wurden; eine der Kontrollen ist wertlos, weil eine Mischinfektion mit Kaninchenseuche eintrat; die beiden übrigen ergaben keine Wirkung; von ihrem Aggressin war aber das eine auch im Aggressinversuch wirkungslos; der Versuch, der bleibt, ist ein vereinzelter Mäuseversuch, dem man wohl besser ein grosse Bedeutung nicht beimessen wird.

Die Serie von Bail und Weil unterscheidet sich aber in ihren Ergebnissen dadurch sehr wesentlich von der Hokes, dass die fünf Aggressintiere, ein einzges ausgenommen, mit steriler Infektionsstelle (Pleurahöhle!) starben! Dies ist zunächst, ganz abgesehen von allen Rücksichten auf die Aggressinfrage, auffallend, da es zur Annahme zwingt, dass in den „Aggressinen" lytische Substanzen vorhanden sind, die bei anderen Infektionen nicht zur Beobachtung kamen; Bail hat für sie, wie es scheint, eine befriedigende Erklärung nicht finden können; ich halte sie für die Produkte der ausgedehnten Leukozytenzerstörung, wie sie für die Staphylokokkeninfektion charakteristisch ist. Auf alle Fälle haben wir hier einen schönen Beweis für die komplexe Zusammensetzung der Bailschen Exsudate. Des ferneren hat die Bakterienzerstörung aber — das ist überraschend — die Tiere keineswegs vor dem Tode gerettet. Der Versuch verlief vielmehr ganz wie seinerzeit der Cholera-Aggressinversuch bei Zugabe von lytischem Immunserum. Dass wir in diesem Verlauf, wie damals, einen sehr gewichtigen Wahrscheinlichkeitsbeweis gegen die Aggressintheorie und zugunsten der Gifthypothese erblicken, ist wohl selbstverständlich; die Autoren freilich sehen auch hier nicht eine Summation von Aggressin- und Bakteriengift, sondern eine Vergiftung ausschliesslich durch die gelösten Bakterien, „die durch Lahmlegung sonst wirksamer Körperschutzkräfte (scil. durch Aggressin) ermöglicht wird." Und doch gestehen sie (Nr. 113, Seite 3 des Sonderdrucks), dass „die Exsudate mit der vollständigen Anpassung des Staphylococcus an den Kaninchenkörper (etwa vom 30. Tiere an) so ausgesprochen giftig wurden, dass Kaninchen nicht länger zu Aggressinversuchen verwendet werden konnten. Während anfangs noch 5 cm^3 der Pleuraexsudate nach Entfernung der Kokken vertragen wurden (nur subkutan injiziert riefen sie Infiltratbildung hervor!), genügten augenblicklich bereits 0,5 cm^3, um kleine Kaninchen bei intrapleuraler Einspritzung durch Vergiftung zu töten."

„Diese Giftwirkung wurde zuerst", erfahren wir weiter, „bei dem mittelst Toluol sterilisierten Exsudate des Kaninchens 34 entdeckt." Von diesem Exsudat töteten 1,5 cm^3 ein Kaninchen in 9—10 Stunden. Nun, da wird doch auch in den früheren Exsudaten Gift vorhanden gewesen

sein. Zweifellos ist freilich die Fähigkeit zur Giftbildung durch die Passagen gesteigert worden. Dies zeigt uns aber gerade, dass man kein Recht hat, die durch Passage gesteigerte Wirksamkeit der Exsudate im Aggressinversuch noch länger ohne weiteres auf gesteigerte „Aggressivität“ zurückzuführen, wie es bei den Cholera- und Dysenterieversuchen geschehen ist.

Wir sehen in dem Nachweis, dass die Giftigkeit durch Passagen auch bei einem Bakterium, das gar nicht zu den exquisiten Giftbildnern gehört, und bei dem man bei Passage-Versuchen eher eine reine „Aggressivitäts“-(Virulenz-)Steigerung erwartet hätte, so ausserordentlich gesteigert werden kann, das wichtigste Ergebnis der Staphylococcus-studien.

Von grösstem Interesse ist noch die Mitteilung, dass die Giftigkeit der Exsudate durch halbstündiges Erwärmen auf 60° konstant aufgehoben wird, also bei derselben Temperatur, die wir als Inaktivierungstemperatur der Aggressine kennen lernten; dass ferner die Injektion solcher giftiger Flüssigkeit ein Exsudat erzeugt, das desto zellärmer ist, je rascher die Injektion zum Tode führt, d. h. je stärker der Giftgehalt; dass endlich auch dieses Gift, wie die Aggressine, durch Leukozyten weitgehende Neutralisation erfährt, worüber Tab. XX näheren Aufschluss gibt.

II. Grundversuch.

Aggressin-Immunität hat Hoke, besonders schön bei Kaninchen, erreicht; aktive gegen die achtfache, passive wenigstens gegen die einfache tödliche Dosis. Homologes Exsudat gibt die besseren Resultate. (Vorbehandlung von Meerschweinchen mit Kaninchenexsudat verlieh keinen Schutz.) Wir haben keinen Grund diese Immunität nicht als eine antitoxische anzusehen.

Auch die Versuche mit Staphylokokken lassen nach allem viel eher Gifte, denn Aggressine als wirksame Bestandteile der Exsudate vermuten.

6. Über die Aggressivität des Streptococcus.

Die Untersuchungen dieses Abschnittes (115) werden besonderes Interesse erwecken, weil es sich hier wieder um ein rein aggressives Bakterium handelt, das nur durch unbeschränkte Vermehrung, septikämisch, zu töten vermag.

Der Stamm Weils, den ich selbst seinerzeit aus dem Abszess eines Meerschweinchens gezüchtet hatte, liess sich durch Tierpassage leicht sehr virulent machen. Als Weil seine Agressinversuche anstellte, war

Tabelle XVII.

Hokes Versuche mit dem Staphylococcus pyogenes aureus.

I. Infektionsbeförderung (I. Bailscher Grundversuch).

Nummer des Versuches	Art der verwendeten Bazillen	Bakterien allein				Aggressin allein	Bakterien + Aggressin				Art des Versuchstiers
		Bakterien-Dosis	Nummer des Tieres	Körper-Gewicht	Erfolg		Aggressin-Dosis	Nummer des Tieres	Körper-Gewicht	Erfolg	
I.	Tier. Baz.	?	(12)		† n. 15½ St. B. †		5	(11)		† n. 6½ St. B. †††	Kaninchen
II.	Kultur-Baz.	1/10 Ös.	(15)		† n. < 20 St. B. ††		5	(14)		† n. 8 St. B. †††	„
III.	„	¼ K.	(8)	150 g	† n. 11 St. B. ?		5	(9)	220 g	† n. 4½ St. B. †††	Meerschweinchen
IV.	„	1 Öse	(11)	180 g	überlebt		3	(12)	200 g	† n. 9 St. B. †††	„
V.	„	1 Öse	(28)		† n. 36 St. B. †††		5	(27)		† n. 12 St. B. †††	Kaninchen

Tabelle XVIII.

II. Aktive Immunisierung von Kaninchen und Meerschweinchen mit Kaninchenaggressin (II. Grundversuch).

Vorbehandelte Tiere				Nicht vorbehandelte Tiere
Art der Vorbehandlung	Körpergewicht bei Anfang und Ende der Immunisierung und bei der Probe-Infektion	Bakterien-Dosis	Ausgang	
Kaninchen a. Je 1 cc am 9., 19., 23., 26. I.	(880—1260—1270)	8. II: 8 letale Dosen	überlebt unter Abmagerung	(1300 g) 1 letale Dosis, † nach 12 Stunden
„ b. dasselbe	(650—840—850)	„ 16 „ „	† nach 8 Tagen [1]	
„ c. „	(820—1120—1130)	„ 32 „ „	† nach 18 Stund. [2]	
Meerschweinchen a. Je 1 cc am 7., 19., 26., 2 am 23. I.	(345—415—420)	„ 2 „ „	† nach 12 Stunden	(430 g) 1 letale Dosis, † nach 12 Stunden
„ b. dasselbe	(380—385—450)	„ 4 „ „	† nach 12 „	
„ c. „	(360—420—440)	„ 6 „ „	† nach 12 „	

Drei grosse Meerschweinchen (von ca. 800 g), die dreimal je 1 cc Meerschweinchen-, statt, wie im obenstehenden Versuch, Kaninchen-Exsudat erhalten hatten, ertrugen, unter vorübergehender Erkrankung, die ein-, zwei- und dreifache letale Dosis (S. 551).

Passive Immunität gegen die einfache letale Dosis wurde mit Serum eines Kaninchens erzielt, das fünfmal Exsudat intravenös erhalten hatte.

[1]) Keine Kokken!

[2]) Auffallend spärliche Kokken!

Tabelle XIX.

Versuche von Bail und Weil mit dem Staphylococcus.

Infektionsbeförderung durch Aggressin. Erster Bailscher Grundversuch (aus Wien. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 9).

Art der verwendeten Bakterien	Bakterien allein				Aggressin allein				Bakterien + Aggressin				Versuchstier
	Bakterien-Dosis	Nummer des Vers.-Tieres	Ausgang	Bakterien-menge in der Leiche	Aggressin-Dosis	Nummer des Vers.-Tieres	Ausgang	Bakterien-menge in der Leiche	Aggressin-Dosis	Nummer des Vers.-Tieres	Ausgang	Bakterien-menge in der Leiche	
Kultur-Baz.	$^1/_3$ K.	(2)	† 20 Std.	††					5 cc	(3)	† 6 Std.	0!	Kaninchen
„	1 Öse	(6)	überlebt						4 cc	(7)	† 6 Std.	††	„
„	$^1/_4$ Öse	(18)	† 20 Std.	†††	4 cc	(16)	(Seuche!)		4 cc	(17)	† 12 Std.	0!	„
„	$^1/_{20}$ Öse	(22) 1125 g	† 20 Std.	†††	4 cc	(23) 1200 g	überlebt		4 cc	(24) 1755 g	† 20 Std.	0!	„
„	$^1/_{10}$ Öse	(3)	überlebt		0,5 cc	(2)	„		0,5 cc	(2)	† 12 Std.	0!	Maus

Tabelle XX.

Neutralisation des Giftes durch Leukozyten, in vivo und in vitro. — Versuch an Kaninchen (aus Wien. klin. Wochenschrift 1906, Nr. 27).

Gift-Dosis	Gift mit Leukozyten vorbehandelt	Gift ohne Leukozyteneinfluss
1,5 cc	(81) Versuchstier durch Aleuronat-Injektion vorbehandelt: überlebt	(83) Ohne Vorbehandlung: † 5 $^1/_2$ Stunden
0,75 „	(82)	(84) „ „ † 7—8 „
1,0 cc	(89) Gift mit Leukozyten vorbehandelt: überlebt	(87) Gift mit normaler Exsudatflüssigkeit vorbehandelt: † 7 Std.
0,5 „	(90) „ „ „ „ „	(88) „ „ „ „ „ † 9 „
0,75 „	(125) „ „ „ „ „	(124) „ „ „ „ „ † 12 „

NB. Mindestens die Zellmenge nötig, die in 2—3 ccm Aleuronatexsudat enthalten.

$^1/_{1000}$ oder weniger eines Kubikzentimeters 24stündiger Bouillonkultur für Meerschweinchen tödlich. Es ist bis jetzt nur der

II. Grundversuch,

und zwar ausschliesslich die aktive Immunität, für den Streptococcus studiert. Folgendes sind die Daten:

Eine Beobachtung, die ins Kapitel des I. Grundversuches gehört, ist die, dass steriles Aggressin, in den Dosen, in denen es beim Immunisierungsprozess verwendet wurde, „anstandslos" vertragen wurde; „erst bei der letzten Injektion (2 ccm) bildete sich ein Infiltrat, welches rasch schwand, die Tiere in ihrem Wohlbefinden gar nicht beeinträchtigte." Es handelte sich nämlich um Kaninchen-Aggressin; in diesem Fall war also die Immunisierung mit heterologem Aggressin geglückt.

Die erreichte aktive Immunität ist eine recht bedeutende, schützt gegen fast die tausendfache tödliche Dosis. Entspricht diese Immunität nun aber besser als die gegen Hühnercholera den Anforderungen, die vom Standpunkt der Theorie an sie gestellt werden müssen, damit von einer Aggressin-Immunität gesprochen werden kann? Bleibt die Bakterienvermehrung im immunen Tier hier aus? Ist ein vermehrtes Zuströmen von Leukozyten und gesteigerte Phagozytose zu finden? Ein ausserordentlich deutlicher Ausschlag muss erwartet werden, da ja enorme Dosen ertragen werden. Wie bei Hühnercholera erfahren wir aber auch hier, „dass es zu einer Vermehrung der Streptokokken (scil. im Immuntier) kommen kann ohne Nachteil für das Tier." Weil schliesst daraus nur, „dass die Immunität nicht bakterizid ist". Weil meldet weiter: „In allen diesen Versuchen ist das Überraschendste der starke Leukozytenzufluss bei den Kontrolltieren. Zu einer Zeit, wo noch sehr wenige Streptokokken in der Bauchhöhle sind, also nach einer und selbst nach zwei Stunden ist die Zahl der Leukozyten bereits eine so starke, dass sie leicht die nur in geringer Zahl vorhandenen Streptokokken bewältigen könnten." Weil sucht den Eindruck dieser Beobachtung durch den Zusatz abzuschwächen. „Allerdings ist die Phagozytose eine geringe"; fügt aber dem wieder in einer Anmerkung bei: „Wir wagen nicht zu behaupten, dass die Phagozytose allein die Immunität des Tieres ausmacht, denn wir konnten beim Hühnercholera-Immuntier trotz Vermehrung der Bakterien nie Phagozytose beobachten."

Dass diese Beobachtungen den theoretischen Aufbau Bails im Fundament erschüttern, dürfte ohne weiteres einleuchten.

Man braucht, wie man sieht, statt des Milzbrandes bloss ein anderes „aggressives" Bakterium vorzunehmen, den Streptococcus, so sieht man, dass Aggressivität von der Leukozytenabhaltung nicht abhängig ist; man braucht ferner die Immunität gegenüber aggressiven Bakterien,

Tabelle XXI.

Weils Versuche mit dem Streptococcus: Aktive Immunität.

Nummer des Versuchs	Vorbehandelte Tiere					Nicht vorbehandelte Tiere
	Art der verwendeten Bakterien	Bakterien-Dosis	Art der Immunisierung, Datum und Quantität der Aggressin-Injektionen	Datum der Infektion	Ausgang des Versuchs	Ausgang des Versuchs
1	Kultur-Baz.	0,25 cc B.[1]	15. X.: 0,5 cc, 23. X.: 1 cc, 5. XI.: 2 cc.	20. XI.	überlebt	† n. < 18 Std.
2	"	0,5 cc B.		22. XI.	"	† n. 18 Std.
3	"	1,0 cc B.		23. XI.	† n. 22 Std.	† n. < 18 Std.
4	Tier. Baz.	$^1/_{10}$ Tr. = $^1/_2$ cc B.		24. XI.	überlebt	† n. 22 Std.[2]
5	"	dasselbe		24. XI.	"	† n. < 18 Std.

[1]) Dosis letalis minima 0,001 oder weniger, also die verwendeten Dosen 250-, 500-, 1000fach.

[2]) Die Kontrolle schwerer: 520 gegenüber 350 g!

die die erste und hauptsächlichste Stütze von Bail bildet, nur genauer zu untersuchen, so sieht man, dass sie so wenig eine „anti-aggressive“, wie eine bakteriolytische ist.

7. Über die Aggressivität des Pneumococcus (Hoke).

Auch beim Pneumococcus handelt es sich um ein exquisit aggressives Bakterium.

Die erste Mitteilung Hokes (116) enthält in der Hauptsache den

I. Grundversuch.

Seine Ergebnisse bringt nachstehende Tabelle (XXII).

„Dass der frühere Tod“ (der Aggressintiere) „nicht allein“ (!) „auf eine eventuelle Giftwirkung des Exsudates zurückgeführt werden kann, beweisen zahlreiche Immunisierungsversuche, wo auch bei intravenöser Einführung noch grösserer Exsudatmengen Tierverluste nicht vorkamen und die Tiere nicht schwerer reagierten, als nach gewöhnlichen Seruminjektionen.“ Dasselbe scheint Versuch 5 mit seiner Kontrolle „Aggressin“ allein zu lehren. Aber auch hier erwartet der Vertreter der Aggressintheorie einen groben Effekt bei Dosen, die aller Voraussicht nach ziemlich weit unter der tödlichen liegen müssen. (Bei den Immunisierungsversuchen dürften grössere Dosen bei der Erstinjektion doch eine Seltenheit gewesen sein.) Und nun kommt noch die Erfahrung dazu, die dem folgenden Satze zugrunde liegt: „Während in allen mitgeteilten Versuchen die verwendeten Exsudate aggressive Wirkung erkennen liessen, konnten Exsudate beobachtet werden, wo sich nicht nur kein Aggressin, sondern im Gegenteil eine Art Schutzwirkung zeigte.“ Angesichts dieser Tatsache müssen wir nach wie vor daran festhalten, dass Aggressivität und Giftigkeit für ein und dasselbe Exsudat zu bestimmen sind, wenn über die Koinzidenz der beiden Eigenschaften ein Urteil gewonnen werden soll. Übrigens wurde, nachdem der Pneumococcus dank unterbrochener Tierpassage für das Kaninchen so aggressiv geworden war, dass „die Kokkenüberschwemmung auch ohne Aggressin in einigen Stunden vollendet war, der I. Grundversuch mit Erfolg auch beim Meerschweinchen angestellt“ (ein Beispiel).

Bemerkenswert ist noch, dass verschiedenörtliche und verschieden-(vor-)zeitige (in letzterem Fall gleich oder verschiedenörtliche) „Aggressin“-Injektion einen aggressiven Effekt ergab, und dass dieser Effekt durch voraufgehende Leukozytenansammlung am Ort der Infektion zu unterdrücken war.

II. Grundversuch.

Über die erfolgreiche Immunisierung mit Exsudat berichtet die erste Mitteilung nur vorläufigerweise (für aktive Immunität gegen 0,5 ccm

Tabelle XXII.

Hokes Versuche mit Pneumokokken.

Erster Grundversuch (Infektionsbeförderung).

Nummer des Versuches	Infektionsmaterial und -Dosis	Bakterien allein			Bakterien + Aggressin				Aggressin allein			Bemerkungen
		Nummer des Tieres	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches	Aggressin-Dosis	Nummer des Tieres	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches	Nummer des Tieres	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches	
1	0,2 cc frisch. Exsud.	14	klein	† 36 Std.	2	15	klein	† 14 Std.				Aggressin u. Bakterien gleichzeitig u. gleichörtlich
2	0,5 cc „ „	21	mittelgr.	† 18 „	2	20	mittelgr.	† 10 „				dasselbe
3	0,5 cc „ „	36		† 22 „	3	35		† 10 „				dasselbe
4	0,5 cc „ „	43	„	† 27 „	4	42	„	† 12 „				dasselbe
5	0,5 cc „ „	56	840 g	† 23 „	2,5	55	1140 g	† 16 „	57	990	überlebt	Aggressin intravenös injiziert, 1/2 Std. vor den Bakterien; Bakt. intrapleural.
6	0,5 cc „ „	65	890 g	† 28 „	3	64	980 g	† 17 „				Aggressin subkutan, links 1 Std. vor Bakterien. Bakt. subkutan, rechts

[Kontrolle in 18 Stunden tot] ein Beispiel: Vorbehandlung durch dreimalige Injektion von 1 ccm Exsudat).

Die zweite Mitteilung (Nr. 117) konnte nicht mehr berücksichtigt werden.

8. Über Schweineseuche-Aggressin und Schweinepest-Aggressin.

(Weil.)

Zwei weitere Septikämieerreger sind die Bakterien der Schweineseuche und der Schweinepest. Über Schweineseuche-Aggressin liegen nur kurze Angaben vor, eine theoretisch interessante nur in Weils dritter Arbeit über Hühnercholera, S. 176 f., auf zwei Fälle sich beziehend. Dort wird gezeigt, dass mit Exsudaten leicht und sicher aktive Immunität selbst gegen das infektiöse Exsudat zu erzielen ist, dass aber, wie bei Hühnercholera, die Bakterien im immunen Tier eine sehr starke Vermehrung zeigen (bis zur 48. Stunde!) und von Phagozytose nichts Sicheres zu sehen ist.

Eine besondere kleine Mitteilung über Immunisierungs-Erfolge beim Schwein interessiert den Praktiker (119). Bei Verwendung homologen Aggressins genügt eine Injektion, um eine monatelange Immunität selbst gegenüber infektiösem Exsudat zu erzeugen. Es scheint nach Weil, als ob die subkutanen Ödeme das wirksamere oder reichlicheres Aggressin enthielten. Auch passiv soll Immunität leicht zu erreichen sein. Für die Praxis wird Kombination mit passiver Immunisierung vorgeschlagen.

Prettner (128) soll auch gegenüber Schweinepest gute Resultate erhalten haben.

9. Über das Aggressin des Bacterium coli.

(Salus.)

Die erste Studie von Salus (120a) über das Koli-Aggressin ist durch eine neue Fragestellung bemerkenswert. Salus will durch sie erstens darüber Aufschluss erhalten, ob die „Missachtung, der die Gruppe der Koli-Bakterien in der menschlichen Pathologie noch immer unterliegt, berechtigt ist, d. h. ob die Aggressivität dieser Bakteriengattung wirklich eine so geringe ist, wie meist angenommen wird. Inwiefern Salus von seinen Versuchen am Meerschweinchen eine Klärung dieser Frage erhoffen konnte, ist uns unverständlich, erstens, weil doch, zumal in bakteriologischen Dingen, aus den Versuchen an der einen Tierart nicht auf das Verhalten einer anderen geschlossen werden kann, dann aber auch, weil in der voraufgehenden Literatur über Aggressin der Parallelismus zwischen der Aggressivität eines Bakteriums und dem Aggressin-

Tabelle XXIII.

Salus' Versuche über nicht-spezifische (Gruppen- oder Gattungs-)Wirkung von Koli- und Typhus-Aggressin.

Nummer des Versuches	Bakterien-Art	Bakterien allein			Bakterien + Aggressin							
					Koli-Aggressin				Typhus-Aggressin			
		Bakterien-Dosis	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches	Bakterien-Dosis	Aggressin-Dosis	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches	Bakterien-Dosis	Aggressin-Dosis	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches
Versuch I	B. coli	1/40 Öse	260 g	überlebt	1/40 Öse	3 cc	290 g	† ca. 12 Std.				
	B. typhi	1/40 „	260 g	„	1/40 „	3 ? cc	285 g	† ca. 30 „				
Versuch II	B. coli	1/40 „	160 g	† 26 Std.	1/40 „	4 cc	160 g	† 13 Std.				
	B. typhi	1/40 „	150 g	überlebt	1/40 „	4 cc	150 g	† 40 „				
Versuch III	B. coli	1/60 „	135 g	„	1/60 „	2 1/2 cc	150 g	† ca. 15 Std.				
	B. typhi	1/40 „	165 g	„	1/40 „	2 1/2 cc	180 g	† 24 Std.				
Versuch IV	B. coli	1/60 „	175 g	„					1/60 Öse	2 1/2 cc	180 g	† nachts
	B. typhi	1/40 „	175 g	„					1/40 „	2 1/2 cc	190 g	† „

gehalt des zugehörigen Exsudates kaum als Problem erfasst, geschweige erwiesen ist; behauptet doch Bail (s. o. S. 875), dass der Aggressinversuch gerade bei wenig aggressiven Bakterien am schönsten zu gelingen pflegt.

Weniger ist gegen die zweite Frage einzuwenden, ob nämlich die Verwandtschaft der Bakterien, wie in Agglutination und ähnlichem, so auch im Aggressinversuch zum Ausdruck komme; auf den konkreten Fall angewendet, ob es gelingt, mit Koli-Aggressin z. B. Typhusbazillen in untertödlicher Dosis zur Überwucherung zu bringen und umgekehrt.

Der Nachweis einer solchen übergreifenden, einer Gruppen- oder Gattungs-Wirkung des Aggressins ist nun Salus allerdings gelungen, wie die Übersicht seiner Versuche (s. folgende Seite) zeigt.

Den Schlüssen von Salus vermögen wir jedoch nicht beizupflichten; denn von einer „Gruppen-“ oder „Gattungs“-Reaktion kann erst die Rede sein, wenn gezeigt ist, dass ein Übergreifen der Aggressinwirkung, wie wir es nannten, mit anderen Worten, dass eine nicht spezifische Aggressinwirkung auch wirklich an die Bakterienverwandtschaft gebunden ist, dass es also mit einem bestimmten Aggressin nur gelingt, im Kampf gegen den Organismus ein Bakterium zu unterstützen, das dem verwandt ist, dem man das Exsudat verdankt. Diesen Beweis vermissen wir. Wohl sagt Salus in einem der gesperrten Schlusssätze: „es bleiben Typhus-Aggressin für Choleravibrionen, Cholera-aggressin für Dysenteriebazillen unwirksam“; angesichts der grossen Widersprüche, die wir bisher fortwährend zwischen den Dogmen der Aggressintheorie und ihren tatsächlichen Belegen gefunden haben, können wir auf Protokolle nicht verzichten, zumal eigene und fremde Erfahrungen (s. unten S. 934 ff.) mit diesen Behauptungen im Widerspruch stehen. (Nr. 120b konnte nicht mehr berücksichtigt werden.)

10. Über Aggressivität des Heubacillus.

Vielleicht den schönsten Beitrag zum Studium des I. Bailschen Grundversuches haben merkwürdigerweise Weils Untersuchungen über den Bacillus subtilis, also ein völlig inaggressives Bakterium geliefert (121 f.).

Nicht alle Bakterien haben, wie noch unveröffentlichte Beobachtungen im Bailschen Laboratorium zeigen, die Anlage aggressiver Fähigkeiten in sich. So soll es nicht gelungen sein, Diphtherie und Pseudodiphtherie, sowie Tetanusbazillen im Tierkörper zu ausgiebiger Vermehrung zu bringen (für Tetanus widersprechen diese Erfahrungen denen von Vincent, der durch Herabsetzung der natürlichen Resistenz einen Übergang ins Blut zu Wege brachte).

Für den Heubacillus dagegen ist diese Anlage da; wie nun ganz allgemein die Aggressivität eines Bakteriums durch Anpassung an das

Tabelle XXIV.

Weils Versuche mit dem Heubazillus.

Erster Grundversuch.

Nummer des Versuchs	Bakterien allein				Aggressin allein				Bakterien + Aggressin						Versuchstier
	Nummer des Tieres	Gewicht des Tieres	Bakterien-Dosis	Ausgang des Versuches	Nummer des Tieres	Gewicht des Tieres	Aggressin-Dosis	Ausgang des Versuchs	Nummer des Tieres	Gewicht des Tieres	Bakterien-Dosis	Aggressin-Dosis	Ausgang des Versuches	Bakterien-Befund	
	III		1 Std.	überlebt	II		1 Einh.	überlebt	I		wie III	wie II	† 3 Std.	†††	Maus
	IV		1/2 Ö. R.	"	I		1 "	"	II		wie III	wie I	† 4 "	†††	"
									III		1/10 Ö. K.	"	† 7 "	†††	"
	I	250 g	1 Ö. R.	"					II	310 g	wie I	4 cc	† 5 "	†††	Meerschweinchen
	I	280 g	1 Ö. R.	"	II	235 g	3 cc	"	III	270 g	wie I	wie II	† 5 1/2 "	†††	"
	I	280 g	3/4 Ö. R.	"					II	270 g	wie I	3 cc	† 8 "	†	"

Leben im Tier gesteigert werden kann, so dass die Grenzen zwischen den verschiedenen Bakterienklassen, die Bail nach Massgabe der Aggressivität aufstellte, sich wenigstens bis zu einem gewissen Grade verwischen, so lässt sich auch die rudimentäre, bisher meist übersehene Aggressivität durch wenige Passagen zu deutlichem Ausdruck bringen.

Ein Versuch an Mäusen ergab (121):

1. Passage: 1 Agarkultur tötet in 24 Stunden.
2. „ Ganzes Exsudat von 1. Pass. mit 1 Öse Agarkultur tötet in 9 Stunden.
3. „ Ganzes Exsudat von 2. ohne weiteren Zusatz tötet nachts (20 Stunden).
4. „ Ganzes Exsudat von 3. ohne weiteren Zusatz tötet in 5 Stunden.
5. „ $^{2}/_{3}$ vom Exsudat von 4. ohne weiteren Zusatz tötet in 5 Stunden.
6. „ $^{1}/_{5}$ vom Exsudat von 5. ohne weiteren Zusatz tötet in $6^{1}/_{2}$ Stunden.
7. „ $^{1}/_{10}$ vom Exsudat von 6. ohne weiteren Zusatz.

Leider erfahren wir nichts über die Aggressivität von aus den verschiedenen Passagen gezüchteten Bazillen.

Über entsprechende Versuche am Meerschweinchen erfahren wir wenig: Die 1. Passage (300 g) wurde durch vier Agarkulturen in etwa zehn Stunden getötet. Angaben über die schliessliche Aggressivität der Bazillen, nach Züchtung aus dem letzten Exsudat, fehlen auch hier (vergl. S. 188 unten).

Der

I. Grundversuch

mit den gewonnenen Exsudaten hatte nebenstehendes Ergebnis (Tab. XXIV).

Die Infektionsbeförderung ist durchweg sehr deutlich. Gegen diese Versuche ist weniger einzuwenden, als gegen die analogen mit anderen Bakterien. Wenigstens in der Hälfte der Fälle liegt eine Kontrolle mit nichtinfektiösem Aggressin vor; für den ersten Versuch scheinen auch die beiden Aggressintiere dasselbe Aggressin erhalten zu haben; dagegen trifft auch diese Kontrollen der alte Vorwurf, dass sie bloss mit der Dosis vorgenommen wurden, die das Paralleltier erst mit einer beträchtlichen Bakterienmenge zusammen tötete. Die Ungiftigkeit der Aggressine bleibt daher auch hier unerwiesen. Der letzte der Versuche zeigt übrigens, dass, wie bei vielen anderen Infektionen, Aggressin und Bakterien zusammen ein Tier töten können, ohne zur Überschwemmung des Körpers mit Bazillen zu führen, die beim typischen, reinen Aggressinversuch nicht fehlen darf. Schon bezüglich der Mäuseversuche (man beachte den ausserordentlich raschen Verlauf der Krankheit) sagt Weil selbst: „Der rasche Tod scheint ja eine Vergiftung zu sein“; „eine Vergiftung“, fügt er freilich bei, „welche nur dadurch zustande kommt, dass sich die Bazillen intensiv vermehrt haben“; er meint, letzteres gehe daraus hervor, dass die Bazillen „nach so kurzer Zeit in nicht geringer Menge im Herzblut mikroskopisch aufzufinden sind“. Diese exzessive Bakterienvermehrung

konnte aber natürlich auch die Folge der Vergiftung sein. Dass diese Auffassung möglich ist, zeigt der letzte Versuch. Dieser veranlasst Weil auch zu dem nachstehenden, vorsichtigen Schlusssatz: „Es lässt sich nach diesem Versuche nicht mit voller Sicherheit aussagen, ob die Infektion oder die Vergiftung die unmittelbare Todesursache ist. Letzteres ist wahrscheinlicher, erfolgt aber nicht ohne vorhergehende Vermehrung der Bakterien. Diese kann durch das in geeigneter Weise gewonnene Aggression so befördert werden, dass schon kleine Bruchteile der sonst an sich tödlichen Dosis den Tod herbeiführen. Es lässt sich nicht behaupten, dass auf diesem Wege der Subtilis ein pathogener Keim geworden wäre, denn von einer aus dem Aggressintier gewonnenen Kultur konnte mit geringer Dosis ohne Aggressin keine Infektion erzielt werden. Jedenfalls aber erläutern diese Versuche die Rolle, welche aggressive Eigenschaften bei der Herbeiführung einer Infektion spielen müssen. Man müsste die Wirkung des Subtilis unter dem Einfluss des Aggressins ganz in die Nähe der Wirkung einer intraperitonealen Infektion von Halbparasiten, wie Choleravibrionen oder Dysenteriebazillen stellen."

Einen grossen Fortschritt in der Beweisführung der Bailschen Schule bedeutet die zweite Mitteilung über den Heubacillus, von Weil und Nakayama (Nr. 122), und zwar dadurch, dass sie die Aggressinwirkung durch Versuche in vitro zum erstenmal genauer zu analysieren sucht. Ihre Ergebnisse sind diese (die Versuche sind schon in der Originalarbeit übersichtlich wiedergegeben, wir verzichten daher hier auf eine tabellarische Zusammenstellung):

Eine Mischung von Leukozyten und Heubazillen zeigt:
in physiologischer Lösung starke Phagozytose (Tab. 1—6),
in Heubazillen-Aggressin keine Phagozytose (Tab. 1—6),
in wässerigem Heubazillen-Extrakt „deutliche" Phagozytose (Tab. 2, 3, 4, 6),
in normalem Serum sehr starke Phagozytose (Tab. 3, 4, 5),
in Serum-Heubazillen-Extrakt („künstliches Aggressin") sehr starke Phagozytose (Tab. 5, 6).

Also, am stärksten ist die Phagozytose im normalen Serum und auch im Serum, in dem Heubazillen gewachsen waren („künstliches Aggressin"), stark auch in physiologischer Kochsalzlösung (ob der Vorrang des Serums auf den Wrightschen Opsoninen beruht oder auf besseren Lebensbedingungen für die Leukozyten, lassen die Autoren dahingestellt); etwas herabgesetzt ist die Energie der Phagozytose in einem Extrakt, das durch zweitägiges Schütteln von Heubazillen in destilliertem Wasser bei Zimmertemperatur erhalten wurde. In diesem Extrakt zeigen die Leukozyten auch morphologische Veränderungen,

nämlich Schrumpfung. Gar keine Phagozytose kommt nur im Aggressin zustande.

Ganz besondere Beachtung verdienen nun aber die folgenden Feststellungen:

Vorbehandlung mit Aggressin macht die Bazillen der Phagozytose gerade so zugänglich, wie Vorbehandlung mit normalem Serum. Auf diese Beobachtung, die von allergrösster Bedeutung ist, kommen wir zurück.

Die Aggressine müssen also auf die Leukozyten wirken. Die Art dieser Wirkung bleibt leider ganz im Dunkeln.

Eine sichtbare Veränderung soll erst nach Zugabe von Bazillen festzustellen sein.

Dass sie nicht nur eine sehr feine, sondern auch eine spezifische sei, schliessen die Autoren aus dem vergeblichen Bemühen, die Leukozyten durch Aufschwemmung in Cholera- und Typhus-Aggressin zur Aufnahme des Heubacillus untauglich zu machen; diese fremden Aggressine wirkten phagozytosefördernd wie normales Serum. (Von entgegengesetzten Verhältnissen in vivo ist an anderer Stelle die Rede (S. 1013).

Am Schluss der Arbeit ist das Zugeständnis bemerkenswert, dass auch im lebenden Tier das Aggressin nur im Verein mit den Bakterien die Leukozyten fernzuhalten vermag. Alle diese Tatsachen lassen erkennen, dass die Hoffnung auf eine einfachere Immunitätslehre, als sie Ehrlich geschaffen hatte, eine Hoffnung, die Bail selbst mit seiner Theorie ursprünglich aufs engste verknüpfte, eine verfrühte war. Die Komplikation scheint sich im Gegenteil mehren zu wollen, zumal in den letztbesprochenen Beobachtungen eine enthalten ist, die die Verschmelzung von Opsonin- und Aggressintheorie, die uns auf Grund der ersten Ausführungen Bails als erfreuliches Ziel erschien, keine Aussicht auf Verwirklichung mehr zu haben scheint. Doch ist eine weitere Orientierung zur endgültigen Meinungsbildung nötig, vor allem die Bekanntschaft mit den Tatsachen des folgenden Abschnittes, die die kritische Literatur über die Aggressine zutage gefördert hat.

IV. Kritik der Aggressintheorie und ihrer Begründung[1]).

Im folgenden soll nicht nur über die Veröffentlichungen gesprochen werden, die sich bisher, nicht gerade sehr zahlreich, in Gegensatz zu

---

[1]) Als ich diesen Abschnitt in erster Fassung niederschrieb und drucken liess, waren mir erst die Arbeiten von v. Pirquet und Schick (147), sowie von Wassermann und Citron (158) und Citron allein (132 ff.) bekannt. Dank dem Entgegenkommen der Redaktion und des Verlags ist mir eine ausgiebige Ergänzung möglich

Bail und seinen Anhängern setzten; wir möchten vielmehr versuchen, unter Berücksichtigung der schon besprochenen Beiträge der Bailschen Schule eine erschöpfende, übersichtliche Gesamtkritik zu geben.

Wir haben schon im vorigen Abschnitt, der über die Arbeiten berichtete, auf die die Aggressintheorie sich stützt, vielfach die Gelegenheit zu kritischen Bemerkungen wahrgenommen. Wir mussten dies tun, wollten wir uns nicht genötigt sehen, in diesem neuen Abschnitt, der ausschliesslich der Kritik gewidmet ist, den Inhalt des vorigen fast Punkt für Punkt zu wiederholen. Denn fast Punkt für Punkt gaben die Mitteilungen, die wir dort zu machen hatten, zu Bedenken oder zu ablehnender Haltung Anlass.

War aber dort der Wunsch, über das Tatsachenmaterial der Bailschen Schule dem Leser einen möglichst vollkommenen Überblick zu verschaffen, massgebend für die Anordnung gewesen, hatten wir dort die einzelnen Arbeiten monographisch referiert und hatte die Kritik sich dementsprechend unterordnen müssen, so soll jetzt die Frage in den Vordergrund treten, wie weit ist die Aggressintheorie durch die Gesamtheit der Arbeiten von Bail und seinen Schülern, sowie durch die unabhängige kritische Literatur gestützt; die Hauptthesen der Aggressintheorie bezw. die Haupteinwände, die a priori oder auch auf Grund der Daten des vorigen Abschnittes sich erheben lassen, ergeben somit hier natürlicherweise das Einteilungsprinzip.

Da die Beiträge zur Kritik der Aggressintheorie, die bisher erschienen sind, fast durchweg nur einer dieser Hauptthesen ihre Aufmerksamkeit schenkten, ist dies Prinzip der Einteilung anzuwenden, ohne dass die Gefahr entsteht, den Überblick über den Gesamtinhalt der einzelnen Beiträge zu verlieren.

Die unserer Meinung nach schwersten apriorischen Einwände oder doch Bedenken, die sich gegen die Bailsche Theorie erheben lassen, haben wir im ersten Teil des vorigen Abschnittes, der von Typhus- und Choleraaggressin handelt, kennen gelernt in der Vermutung, es könnten die Aggressinwirkungen vorgetäuscht sein durch Anwesenheit von freien Bakterienrezeptoren oder Giften in den aggressiven Exsudaten. Weitere schwere Bedenken ergab a posteriori das Studium der Aggressinimmunität, sowie die genauere Analyse der Wirkung der Aggressine auf Bakterien einerseits und Phagozyten andererseits, wie sie die Studien über Heubazillenaggressin von Weil geliefert haben (S. 920 f.).

---

geworden. Ich glaubte die ursprüngliche Form jedoch insofern wahren zu dürfen, als ich meine eigenen Untersuchungen denen von Doerr voraufgehen liess, umsomehr, als sie vor letzteren die Priorität nicht zwar der Veröffentlichung, wohl aber der Entstehung voraushaben.

Es kann aber die Bailsche Theorie noch in anderer Hinsicht Bedenken erregen, nämlich durch einige Eigentümlichkeiten der Anschauungsweise und Beweisführung, die, ganz abgesehen von den Widersprüchen, die sich so vielfach zwischen Tatsachen und Schlüssen zeigten, auffallen müssen. Da es sich um Betrachtungen allgemeinster Art handelt und da ausserdem keiner der Beiträge der Bailschen Schule durch irgend eine Tatsache zu früherer Stellungnahme zwang, kommen sie erst hier zur Sprache.

Bail hatte gewiss recht, wenn er den Begriff der Pathogenität einer erneuten Analyse unterzog; wenn er von den Eigenschaften pathogener Bakterien eine, eben die der Vermehrung im Organismus, als die in den meisten Fällen wesentliche heraushob und nicht mehr schlechthin die Schädlichkeit der Bakterien als massgebend anerkannte. Wenn Bail gerade in der Betonung der Vermehrungsfähigkeit ein originelles Verdienst sieht, wenn er glaubt, dem bisher unklaren Begriff der Virulenz erst einen bestimmten Sinn gegeben zu haben, so verstehen wir dies, wie oben des genaueren begründet, nicht, da der Begriff der Aggressivität, mit dem er den der Virulenz ersetzen will, sich mit dem Begriff der Virulenz oder Infektiosität, wie ihn Kruse 1896 fasste, vollständig deckt (Flügges Handbuch, Bd. I, S. 272 ff.), abgesehen von der Erklärung der Aggressivität durch die Aggressinwirkung, die, wie wir sahen, zuerst bei Deutsch auftritt (s. S. 831 ff.). Bail hat ferner wohl mit Recht verlangt, dass man beim Studium der antibakteriellen Immunität solche Bakterien wähle, welche diese Eigenschaft möglichst ausgesprochen und möglichst rein aufweisen, nach Bail echte Parasiten sind — im Gegensatz zu Halbparasiten, wie Typhus und besonders Cholera, bei denen die Vermehrung meist nur eine lokale ist und die Hauptwirkung auf sekundäre Vorgänge, Freiwerden von Giften, zurückzuführen ist. Es muss dann aber befremden, wenn Bail den Hauptbeweis seiner Ansicht selbst zum guten Teil bei Halbparasiten holt. Beim Milzbrand, dessen Studium Bail zur Aufstellung seiner Theorie geführt hat, hat Bail seinen I. Grundversuch nie vorgenommen; die ausführliche Abhandlung, die dem Bailschen Versuch gewidmet ist, bezieht sich ausschliesslich auf Typhus und Cholera.

Befremden muss auch gerade von diesem Standpunkt aus die schon besprochene Argumentation wider die „Echtheit" der bakteriolytischen Immunität. Denn, besteht die eigentümliche, „echte" Pathogenität in der Vermehrung der Bakterien, so muss man die echte Immunität in der Verhinderung dieser Vermehrung sehen; dass aber die Bakteriolyse der Wirkung eines Antiaggressins in dieser Hinsicht mindestens ebenbürtig sei, wird man nicht wohl bestreiten können. Freilich gibt es einen Fall, wo die bakteriolytische Immunität versagt, nämlich den Fall,

wo das Serum nicht zu Schutz-, sondern zu Heilzwecken angewendet wird; aber auch hier nur dann, wenn der Körper schon so von Bakterien überschwemmt ist, dass die Bakterienabtötung die tödliche Toxindosis frei werden lässt. Unter natürlichen Verhältnissen kann dies aber kaum vorkommen, wenigstens wenn, wie Bail selbst behauptet, die Bakteriolyse im Körperinnern (abgesehen von der Bauch- oder Brusthöhle) eine so geringe ist; Bail erinnert hier an den üblen Ausgang von Seruminjektion bei vorgeschrittener Sepsis. Diese Fälle bedürfen aber wohl noch genauerer Untersuchung; auch müsste Bail erst nachweisen, dass sein eigenes Serum in solchen Fällen noch Erfolg hat. Als Hauptstütze für seine Polemik gegen die „Echtheit" der bakteriolytischen Immunität hat Bail freilich, abgesehen vom Nachweis, dass die Bakteriolyse im Körperinnern fehlt, den Toxintod beim Pfeifferschen Versuch hingestellt. Wie darf er das aber tun, wo er erstens den Pfeifferschen Versuch als eine Art Reagenzglasversuch hinstellt, der Bedingungen setzt, die den natürlichen des Körpers gar nicht entsprechen; wo zweitens in solchen Fällen Bakterienmengen zur Verwendung kommen, wie sie ebenfalls unter natürlichen Verhältnissen nicht zur Wirkung kommen? Ist es nicht ferner ein Vorwurf, der Bail selbst trifft, wenn er sagt, dass die bakteriolytische Immunität eine Immunität „bloss gegen den Krankheitserreger, nicht gegen die Krankheit selbst" ist? Glaubt Bail wirklich daran, dass es ein nicht-antitoxisches Heilserum gibt (denn auf dieses kommt es hier an), das gegen „die Krankheit" in allen ihren Äusserungen wirkt? Bail neigt stark zu der Annahme, dass es gegen Endotoxine keine Antikörper gibt; — wie kann er dann das Pfeiffersche Serum wegen seiner Ohnmacht gegenüber der Endotoxinwirkung tadeln?

Die Aggressintheorie mag ihre Gründe für sich haben und die Theorie der bakteriolytischen Immunität die ihrigen gegen sich, einen apriorischen Vorzug besitzt die eine vor der andern nicht; beide werden einem Begriffe der Immunität gerecht, dem man die Bezeichnung „echt" nicht abstreiten kann.

Weiter seien einer eingehenden Kritik an der Hand des Tatsachenmaterials noch folgende Bemerkungen vorausgeschickt, deren Inhalt der Bailschen Theorie nicht ohne weiteres zum Vorwurf gereicht, manchem vielmehr, je nach seinem Standpunkt gegenüber den letzten Fragen der Biologie, als Vorzug erscheinen mag.

Zunächst ist hier des eigentümlichen teleologischen Charakters des Bailschen Gedankenganges zu gedenken.

Man hat den Vorzug der Metschnikoffschen wie der Ehrlichschen Theorie gerade darin gesehen, dass sie, wie Morgenroth sich gelegentlich (Referat über Metschnikoffs „Immunität" in Baum-

gartens Jahresbericht für 1902, S. 1071) ausdrückte, „die Immunitätslehre einer unfruchtbaren Isolierung und teleologischen Spekulation entrissen und grossen Grundgesetzen der Ernährungsphysiologie eingeordnet haben“.

Nach Metschnikoff ist die Phagozytose der Bakterien nur ein selbstverständlicher Spezialfall der Phagozytose überhaupt; bei Ehrlich sind die Schutzkörper normale Bestandteile der Körperzellen, die nur zufällig die Eigenschaft besitzen, auf die Bakterien lytisch zu wirken.

Schon die Auffassung der Pathogenität als Aggressivität klingt teleologisch:

Bei Metschnikoff ist ein Bakterium pathogen, wenn die Phagozyten es nicht fressen. Er lässt die Frage offen, warum es nicht gefressen wird; er entscheidet auch nicht, ob dies immer aus dem gleichen Grunde nicht geschieht; er lässt die Möglichkeit der Abstossung wie die des Fehlens der Anziehung gelten. Die pathogenen Eigenschaften haben einen durchaus zufälligen Charakter.

Bei Ehrlich ist das gleiche der Fall; hier erscheint die Eigenschaft der Pathogenität sogar nicht nur zufällig, aber, wie bei Metschnikoff, wenigstens der Möglichkeit nach aktiv (als negative Chemotaxis!), sondern ausnahmslos passiv: pathogen ist für ein Tier ein Bakterium, dessen Chemismen zu denen des Wirtstieres die nötige Verwandtschaft nicht besitzt, die die Bindung der Antikörper und ihren Effekt ermöglichen.

Bei Bail ist ein Bakterium pathogen, wenn es die „Abwehrkräfte“ paralysiert. „Der Organismus des Versuchstieres sucht sich des Milzbrandes ebensogut wie des Heubacillus zu entledigen und es ist kaum anzunehmen, dass er gesonderte Abwehrkräfte gegenüber dem Heubacillus besitzt, die dem Milzbrandbacillus gegenüber fehlen. Das Kaninchen weiss ja nicht von vornherein, der Einbruch welcher Mikroben ihm droht.“

Nun ist aber nach Bail die Aggressinbildung nur da beträchtlich, wo das Bakterium den Schutzkräften des Körpers gegenübertritt. Weiss denn das Bakterium, was ihm droht? Eine Steigerung der Sekretion bestimmter Stoffe unter bestimmten Umständen ist ja an und für sich nicht undenkbar; Ehrlich selbst nimmt Ähnliches für seine Amboceptoren bei Anwesenheit von Bakterien oder Bakterienrezeptoren an; bei ihm erscheint sie aber dadurch begreiflich, dass durch die Beschlagnahme der Seitenketten ein Ausfall entsteht, der als Ersatzreiz wirkt. Eine entsprechende Vorstellung ist aber auf den Vorgang der Aggressinbildung nicht anwendbar. Die Aggressine werden, wenn überhaupt, erst dann gebunden, wenn sie zur sezernierenden Zelle keine Beziehung mehr haben.

Weiter bringt sich Bail, hier durchaus bewusst, in Gegensatz zum Pluralismus der Ehrlichschen Theorie; mit Gruber hält er die

Annahme der Unmenge von Substanzen, mit denen die Humoralpathologie der letzten Jahre operiert, für bedenklich.

Er schliesst dabei an seine verdienstvollen Studien über die Agglutination, die mehrere Jahre zurückliegen, an; er führt S. 338 seiner grundlegenden Studie über Typhus und Cholera (97) aus:

„Als Grund der Nichtagglutinierbarkeit tierischer Typhusbazillen wurde früher ihre „Besetzung mit der haptophoren Gruppe des Agglutinins" angenommen. Diese Deutung schien damals ausreichend und möglich, und es wurde auch versucht, sie durch getrennte Entstehung der haptophoren und toxophoren Agglutiningruppe im Tiere selbst zu erweisen, ein Weg, der freilich mühsamer war als der übliche der Glasversuche, und der seither nicht mehr betreten wurde. Inzwischen haben sich die Anschauungen über das Agglutinin als Sonderkörper tiefgehend verändert. Nicht einmal so sehr durch die Erkenntnis ihrer Bedeutungslosigkeit für den Tierkörper als infolge mehrerer Veröffentlichungen der neueren Zeit. In der Tat haben die Versuche von Joos, Schöller, Kraus und Joachim eine derartige Verwickelung im „Bau des Agglutins" enthüllt, dass man, um einen solchen Körper noch denken zu können, nicht mehr wissenschaftliche Gestaltungskraft, sondern reine Phantasie in Anspruch nehmen müsste. Die Hämolysine sind übrigens von dieser Stufe nicht mehr sehr entfernt, und die Bakteriolysine wären wohl auch so weit, wenn ihr Studium nur etwas bequemer wäre; die Präzipitine schliessen sich bereits den Agglutininen recht nahe an. Für die Agglutination hat nun weiter Weil nachgewiesen, dass Gelatine als agglutinierender Körper einen ganz ähnlichen Bau haben müsste wie die Serumagglutinine, dass mit diesen besetzte Bakterien durch Gelatine nicht mehr agglutiniert werden usw. Der Gelatine kann man aber wohl kaum mehr ein eigenes Agglutinin zuschreiben, das von „abgestossenen Rezeptoren" herrührt. Weil zieht den Schluss, dass man nicht mehr von Agglutininen als Stoffen, sondern nur von agglutinierenden Eigenschaften sprechen dürfe, die einer Flüssigkeit zukommen. Bei dem ähnlichen Bau und der ähnlichen Entstehungsgeschichte, die Präzipitine und Bakteriolysine mit den Agglutininen gemein haben sollen, wird dieser Schluss sehr bald auch auf diese ausgedehnt werden müssen und in mehrfacher Hinsicht ist er bereits durch Baumgarten und seine Schüler und Fischer gezogen worden. Es ist zuzugeben, dass die verhältnismässig einfachen Verhältnisse osmotischer Wirkungen, welche Baumgarten und Fischer einzig als Erklärungsgrund anführen konnten, nicht ausreichen; deswegen kann aber doch der physikalisch geschulte physiologische Chemiker die letzte Entscheidung über die Frage haben, warum eine Mischung von Kolloiden und Kristalloiden, wie sie im Serum vorliegt, haufen- und niederschlagbildende und lösende

Eigenschaften besitzt. Für die Immunitätslehre gehört aber wenig Prophetenkunst dazu, vorherzusagen, dass die gegenwärtige Zeit mit ihrer Annahme unendlich vieler und unendlich verwickelter Stoffe in kurzem als „Zeit der naiven Immunitätsforschung" bezeichnet werden wird, wobei das Wort „naiv" selbstverständlich keinerlei herabsetzende, aber ziemlich genau diejenige Bedeutung haben soll, die ihm in dem philosophischen Kunstausdrucke, naiver Realismus, zukommt" [1]).

Über die Richtigkeit der letztgenannten Ansichten kann erst die Zukunft entscheiden. Dagegen bietet sich sofortiger Kritik, weil experimentell zu verifizieren, die Behauptung, dass die Aggressine nur oder doch vorzüglich im Tierkörper gebildet werden, infolge des Widerstandes der Schutzkräfte, die als Reiz auf den aggressiven Apparat des Bakteriums wirken sollen. Das Bedenken gegen diese Behauptung sei in den Rahmen unseres kritischen Versuches einbezogen; wir räumen ihm die erste Stelle ein, nicht, weil wir es für das Nächstliegende oder Wichtigste halten, sondern erstens, weil es vor allen anderen laut geworden ist, dann aber auch, weil seine Erledigung für die weitere Kritik von Vorteil ist.

Wir möchten also der folgenden Besprechung nachstehende **Fragestellung** zugrunde legen:

1. Werden „Aggressine" nur beim Kampf mit dem Wirtsorganismus von den Bakterien gebildet?
2. Ist die „Aggressinwirkung" nicht auf freie Bakterienrezeptoren zurückzuführen?
3. Ist die „Aggressinwirkung" nicht auf Gifte zurückzuführen?
4. Gibt es andere Erklärungsmöglichkeiten, für die Aggressinwirkung?
   a) Einwand von Pfeiffer und Friedberger,
   b) „ „ v. Pirquet und Schick.
5. Stimmt das Verhalten der Leukozyten mit den Behauptungen der Aggressintheorie überein?
6. Entspricht die „Aggressinimmunität" dem Begriff einer anti-aggressiven?

Soweit die Fragen 1—5 die Verhältnisse der Immunität betreffen, werden sie mit der letzten zusammen in einem besonderen Abschnitt (II. Grundversuch) besprochen.

---

[1]) In den Arbeiten, die in neuerer Zeit, nach Niederschrift dieses Abschnittes, erschienen, sucht Bail mehr und mehr die hier hervorgehobenen Behauptungen der ersten Veröffentlichungen abzuschwächen; es geht dies soweit, dass jetzt von der ursprünglichen „Aggressintheorie" eigentlich nur mehr sehr wenig übrig ist. Wir kommen hierauf am Ende dieses Kapitels zurück.

Versuche von Wassermann und Citron mit „künstlichem Aggressin“ von Schweineseuche, Schweinepest und Typhus.

	Art der verwendeten Bakterien	Bakterien allein			Aggressin allein			Bakterien + Aggressin				Bemerkungen über die Art des verwandten Aggressins
		Nummer des Tieres	Bakterien-Dosis	Ausgang des Versuches	Nummer des Tieres	Aggressin-Dosis	Ausgang des Versuches	Nummer des Tieres	Bakterien-Dosis	Aggressin-Dosis	Ausgang des Versuches	
I.	Schweine-Seuche	I.	$^1/_{100}$ Öse	überlebt	III.	3 cc	überlebt	II.	$^1/_{100}$ Öse	3 cc	† 5. Tag	Schweineseuche-Aggressin (künstl. Exsudat-Aggress.) (rechts, Bakt. links injiz.).
II.	„ „	I.	$^1/_{50}$ Öse	„	V.	1,5 cc	„	IV.	$^1/_{50}$ Öse	1,5 cc	† 4. „	Schweineseuche-Aggressin, natürlich (Exsudat).
	„ „				III.	2,5 cc	„	II.	$^1/_{50}$ Öse	2,5 cc	† 5. „	Schweineseuche-Aggressin, künstlich (Serum-Extrakt).
IV.	„ „	I.	$^1/_{200}$ Öse	„	III.	3 cc	„	II.	$^1/_{200}$ Öse	2 cc	† 2. „	Schweineseuche-Aggressin, künstlich (Wasser-Extrakt).
III.	Schweine-Pest	I.	$^1/_{200}$ Öse	† 4. Tag	V.	2 cc	„	IV.	$^1/_{200}$ Öse	2 cc	† 2. „	Schweinepest-Aggressin, natürlich (Exsudat).
	„ „				III.	2,5 cc	„	II.	$^1/_{200}$ Öse	2,5 cc	† 2. „	Schweinepest-Aggressin, künstlich (Serum-Extrakt).
V.	„ „	I.	$^1/_{500}$ Öse	† 5. Tag	III.	3 cc	„	II.	$^1/_{500}$ Öse	2,5 cc	† 24 Std.	Schweinepest-Aggressin, künstlich (Wasser-Extrakt).
VI.	Typhus	I.	$^1/_2$ Öse subkutan	überlebt	III.	3 cc subkutan	„	II.	$^1/_2$ Öse subkutan	2 cc subkutan	† 24 „	Typhus-Aggressin, künstlich (Wasser-Extrakt).

Zunächst berücksichtigen wir nur den I. Bailschen Grundversuch.

a) Der I. Bailsche Grundversuch.

1. Frage: Werden „Aggressine" nur beim Kampf mit dem Wirtsorganismus von den Bakterien gebildet?

Dass diese Frage für die Autoren, die zuerst gegen Bail aufgetreten sind, im Vordergrund des Interesses stand, besagt schon der Titel ihrer Publikation: „Zur Frage der Bildung von bakteriellen Angriffsstoffen im Organismus". **Wassermann** und **Citron** (153) bestätigen zunächst den typischen I. Bailschen Grundversuch; sie stellen aber alsbald fest, dass derselbe Versuch in gleicher Weise verläuft, wenn man statt Bailschen Exsudates „künstliches Exsudataggressin" oder gar Schüttelkulturen in Serum und destilliertem Wasser verwendete (ersteres bestand in sterilem Aleuronatexsudat, in dem Bakterien 24 Stunden bei 37° gewachsen waren; die Schüttelkulturen wurden durch 2tägiges Schütteln abgeschwemmter Agarkulturen mit Serum oder destilliertem Wasser bei Zimmertemperatur erhalten). Ergebnisse in nebenstehender Tabelle.

Die Wahl der Bakterien ist günstig, insofern es sich vorwiegend um exquisit aggressive Keime gehandelt hat.

Dass auch ohne Vermittlung des Tierkörpers Stoffe mit Aggressinwirkung im I. Grundversuch erhalten werden können, haben somit Wassermann und Citron einwandsfrei bewiesen. Dass sie hierdurch nun aber die Aggressintheorie widerlegt hätten, wie sie glaubten, kann man unmöglich zugestehen. Vorausgesetzt selbst, was nicht streng erwiesen ist, dass nämlich die aggressiven Substanzen der Extrakte mit den Aggressinen der Bailschen Exsudate identisch seien und in annähernd gleicher Menge ausserhalb wie innerhalb des Tierkörpers gebildet werden, so war mit dieser Entdeckung die Bailsche Lehre doch nur in einem Punkt von untergeordneter Bedeutung widerlegt; was ihre theoretische Seite antrifft, so ist lediglich die Teleologie beseitigt; praktisch allerdings ist sehr viel gewonnen, indem die Notwendigkeit der äusserst kostspieligen und mühevollen Herstellung des Bailschen Aggressins wegfällt.

Wenn Wassermann und Citron ihr Verdienst höher einschätzen, so liegt der Grund darin, dass sie in ihren Versuchen viel mehr sehen, als sie nach der eigenen Fragestellung, wie sie im Titel zum Ausdruck kommt, zu erwarten schienen. Dies beweist deutlich genug der Schlusssatz: „Die wirksamen Exsudatbestandteile sind einfach gelöste Bakteriensubstanzen, deren immunisierende Wirkung uns seit langem bekannt ist. Die infektionsbefördernde Wirkung der sogenannten Aggressine ist nichts anderes als die Bindung der natürlichen

Schutzkräfte des Organismus durch die gleichzeitig injizierten gelösten Leibessubstanzen der betreffenden Infektionserreger."

Wassermann und Citron haben also für die Theorie der bakteriolytischen Immunität eine Lanze brechen wollen; von einem Beweis, dass ihre aggressiven Substanzen die Antigene der bekannten Immunkörper gewesen seien, kann aber nicht die Rede sein.

Wassermann und Citron mögen zu ihrer Auffassung gekommen sein, weil einerseits eine giftige Eigenwirkung ihrer Pseudoaggressine zu fehlen schien, weil andererseits mit analogen Extrakten die Herstellung bakteriolytischer Sera gelungen war. Was die Frage der Ungiftigkeit der verwendeten Extrakte betrifft, so müssen wir hier, wie gegenüber den Versuchen der Bailschen Schule den Vorwurf erheben, dass bei der Kontrolle zu kleine Dosen injiziert wurden, um eine Entscheidung zu ermöglichen. Zum zweiten Punkt ist zu bemerken, dass das Auftreten der lytischen Eigenschaften eine Nebenerscheinung sein kann, wie es die Agglutination bei Bails Aggressinimmunität zweifellos ist. Jeder direkte Nachweis von Bakterienrezeptoren fehlt. In späteren Arbeiten hat Citron mit denselben Extrakten, die in den ersten Versuchen verwendet worden waren, auch Immunisierungsversuche angestellt; doch davon unten (S. 970).

Das Tatsächliche, dass auch mit toten Bakterienkulturen der aggressive Effekt des I. Bailschen Grundversuches zu erzielen ist, haben unabhängig **Doerr** und **ich** selbst bestätigt, aber in der Hauptsache anders gedeutet (s. unten S. 937 f. u. 946 f.).

Bei obigen Überlegungen wird man sich nun freilich nicht beruhigen können. Die Möglichkeit, die Wassermann und Citron als bewiesen annehmen, dass es sich hier, bei den wirksamen Stoffen der verschiedenen Extrakte, gleich wie der Bailschen Exsudate, um bekannte Bakterienbestandteile handelt, drängt sich als Problem ganz selbstverständlich auf, führt aber zunächst nicht bloss auf den Weg, der Wassermann und Citron als der einzig mögliche erschien, sondern sowohl zur zweiten, wie auch zur dritten Frage.

2. Frage: „Ist die Aggressinwirkung nicht auf freie Rezeptoren zurückzuführen?"

Diese Frage ist merkwürdigerweise erst seit ganz kurzem einigermassen geklärt. Wohl ist sie bald erhoben worden, was bei dem Ansehen, das die Lehre von der bakteriolytischen Immunität wenigstens in Deutschland immer noch geniesst, nur zu erwarten stand; aber die experimentelle Prüfung liess ziemlich lange auf sich warten.

Bail selbst hat sich, wie wir sahen, diese Frage gestellt, ohne sie jedoch zu erledigen (siehe S. 844 ff.); seine Hauptarbeit über **Typhus**

und Cholera macht nach unserer Meinung das Vorhandensein freier Rezeptoren sogar wahrscheinlich, wenn aus ihr auch hervorgeht, dass freie Rezeptoren unmöglich die ganze Aggressinwirkung erklären können. Dass die Bailsche Schule die Aggressinwirkung für viele Bakterien nachgewiesen hat, für die die Bakteriolyse fehlt, ist kein Grund, die Rezeptorennatur der fraglichen Stoffe anzuschliessen, so lange wir nicht sicher wissen, ob die Immunkörper nicht auch anders als lytisch die Bakterien schädigen können (s. Abschnitt über die Opsonine).

Wassermann und **Citron** glaubten, wie wir sahen, diese Rezeptorennatur erwiesen zu haben, auf Grund jedoch eines durchaus unverbindlichen Schlusses.

Später hat **Citron** das Versäumte nachgeholt. In Nr. 133 hat er nach der bekannten Methode Bordet-Gengou die Anwesenheit von Rezeptoren nachgewiesen (er setzte zu Aggressin homologes Immunserum, dann komplementhaltiges Serum zu; wurden nun in die Mischung sensibilisierte Blutkörperchen eingebracht, die von dem verwendeten Komplement sonst aufgelöst werden, so blieb die Lösung aus (s. im Original S. 235 f. und Tabelle III, S. 237). In entsprechender Weise wurde auch der Nachweis erbracht, dass „antiaggressives" Serum wie das bakterizide Ambozeptoren enthält.

Der Schluss, dass diese Rezeptoren und Ambozeptoren für die Erscheinungen der beiden Bailschen Grundversuche ausschliesslich aufkommen, schiesst nach unserer Meinung übers Ziel hinaus, wie wir noch begründen werden.

Ausser Citron hat sich **Doerr**, dessen ausgezeichnete Studien uns noch mehrfach beschäftigen werden, um den Nachweis der Rezeptoren verdient gemacht; zunächst durch Präzipitationsversuche (Aggresin gibt noch in hundertfacher Verdünnung mit gewöhnlichem homologen Immunserum einen Niederschlag [Nr. 136, S. 3 des Sep.-Abz., Nr. 139, S. 499]), ausserdem aber auch, wie Citron, vermittelst der Komplementabsorption nach Bordet-Gengou.

Doerr ist aber — wie wir selbst, jedoch im Gegensatze zu Citron — der Meinung, dass freie Rezeptoren höchstens als ein — und zwar ein nebensächlicher — Faktor bei der Erklärung des ersten Grundversuches in Betracht kommen können. Die vielen Fälle, wo bei den Versuchen der Bailschen Schule Tiere mit Bakterien und Aggressin bei steriler Bauchhöhle starben (Dysenterie, Staphylokokken und Cholera, letztere nur bei Zusatz von lytischem Serum [s. S. 845, 877, 906]) bleiben unverständlich bei Voraussetzung nur von Rezeptoren. Sie sind einzig entweder vom Standpunkt Bails aus zu erklären, durch die Annahme, dass hier eine Vergiftung mit dem an sich nicht tödlichen Gift der Bakterien erfolgte, weil das Aggressin die Leukozyten, die sonst das

Gift zerstört hätten, ferne hielt; oder aber durch die Annahme von Gift im „Aggressin," wie sie den Gegenstand der folgenden Erörterung bildet.

Mit der Frage nach dem Rezeptorengehalt der „Aggressine" steht übrigens auch diejenige im Zusammenhang, die unter 4a zur Besprechung kommt (s. S. 957). (Vergl. die neueste Äusserung Bails über die Bakterienrezeptoren, S. 975).

3. Frage: Ist die Aggressinwirkung nicht auf Gifte zurückzuführen?

Dass auch diese Frage sehr nahe lag, hat wiederum **Bail** selbst dadurch anerkannt, dass er, wie oben ausführlich besprochen, die Möglichkeit eines Giftgehaltes der „Aggressine" ziemlich eingehend erörterte, freilich nur, um sich schliesslich, nach unserer Auffassung zu unrecht, doch von ihr abzuwenden (s. S. 863, 901, 906). Beim Durchgehen der Literatur der Bailschen Schule hat sich uns diese Möglichkeit fast bei jedem Schritte aufgedrängt. Am schwersten wogen dabei die eben gestreiften Beobachtungen über den Intoxikationstod im ersten Grundversuch, sehr schwer auch das nähere Studium der Immunität (s. S. 884, 897, 911). Aber schon, als ich im Frühjahr 1905 meine eigenen Untersuchungen über die Aggressine begann, hatte ich ausschliesslich auf Grund der Studien Bails über Cholera und Typhus, sowie über Tuberkulose (nur die ersten Arbeiten, Nr. 97 u. 107—108, lagen mir damals vor!) als dringendste Frage die nach der Eigengiftigkeit der Aggressine erkannt; nach früher (gerade im Abschnitt über Typhus, Cholera und Tuberkulose) Gesagtem erscheint dies wohl selbstverständlich. Denn dort hatte Bail den Bailschen Grundversuch in der Hauptsache mit Mikroorganismen vorgenommen, die im Tierkörper leicht aufgelöst werden und dabei starke Gifte, Endotoxine, frei werden lassen. Diese Auflösung findet nicht nur im immunen, sondern auch im empfänglichen Organismus statt, unter Umständen in so erheblichem Masse, dass das Tier an Vergiftung bei steriler Bauchhöhle stirbt.

Es musste somit die Untersuchung der verwendeten Exsudate auf den Gehalt an den bekannten Giftstoffen als unerlässliche Vorbedingung der Bailschen Folgerungen erscheinen.

Untersuchungen von **Sauerbeck.**

In einer grösseren Reihe von Versuchen, die ich zur Prüfung der Bailschen Theorie damals unternahm (150), habe ich daher zunächst die Eigenwirkung der Bailschen Exsudate festgestellt.

Vollständige Befreiung der Exsudate von Bakterien wurde mittelst Filtration durch Chamberland-Kerzen erreicht. Sicherlich ist die

Filtration ein weniger indifferentes Verfahren als das Zentrifugieren. Ein freilich vereinzelter Kontrollversuch zeigte, dass eine bestimmte Menge von Exsudat, mit Toluol sterilisiert, stärkere Aggressivität entfaltete als die entsprechende Dose, durchs Filter geschickt; der Unterschied konnte aber wohl auf die im Filter hängen gebliebene Menge zurückgeführt werden. Aller Wahrscheinlichkeit nach waren im filtrierten Exsudat alle Bestandteile enthalten, auf die es im vorliegenden Falle ankam. Weitere Paralleluntersuchungen von Exsudaten, die auf verschiedene Weise zwecks Sterilisierung vorbehandelt sind, würden immerhin einem dringenden Bedürfnis entgegenkommen, da in der Literatur vereinzelte Angaben vorliegen, die den Filtrationsvorgängen ein nicht unerhebliches Modifikationsvermögen zuschreiben. (Über Filteraggressine vergl. 968.)

Mit filtriertem Exsudat, dessen Sterilität übrigens vor der Verwendung kulturell geprüft wurde, habe ich nun folgende Ergebnisse gehabt:

Es kamen Exsudate von Milzbrand-, Strepto- und Staphylokokken-, Typhus- und Koli- sowie Choleratieren zur Verwendung. Immer wurde eine grössere Zahl von Tieren (meist etwa fünf) derselben Behandlung unterworfen. Die Exsudate erwiesen sich alle als toxisch.

Wiederholte Injektion, zum Zweck der Immunisierung vorgenommen, durchweg mit dem Exsudat nur eines nach 12—18stündiger Krankheit gefallenen Tieres, einer „Aggressineinheit“, wie ich sie nennen möchte, hatte durchweg Gewichtsverlust zur Folge; in jeder Serie gingen endlich Tiere während der Immunisierung ein.

Der Gewichtsverlust im Verlauf der Immunisierung und der Ausgang (es ist nur der tödliche, und zwar durch ein Kreuz, vermerkt!) war folgender (Gewichtsverlust in Prozenten des Körpergewichts!):

Choleratier	I	55 (†)	II	40 (†)	III	12	IV	42 (†)		
Typhustier	I	20	II	34	III	20	IV	20	V	30
Kolitier	I	27	II	10	III	8				
Staphylokokkentier	I	27 (†)	II	6	III	15	IV	13 (†)	V	6
Streptokokkentier	I	18	II	15	III	18	IV	40 (†)		
Milzbrandtier	I	26 (†)	II	11	III	6	IV	18 (†)	V	35 (†)

NB. Die injizierte Dosis betrug wie erwähnt jedesmal eine Aggressineinheit, die immer durch entsprechende Teilung des Gesamtexsudates mehrerer Tiere erhalten wurde. Das Aggressin war homolog (Meerschweinchenaggressin) und frisch; für die Milzbrandtiere war in der zweiten der vier Injektionen Aggressin verwendet worden, in dem es, während des Aufenthaltes im Eisschrank, zur Wucherung eines nicht näher bestimmten Bakteriums gekommen war; es war durch Zentrifugieren und Filtrieren ein zweites Mal sterilisiert worden; die Injektion

dieses Aggressins unterschied sich in ihrer Wirkung nicht von den anderen.

Im allgemeinen war die Schädigung durch das reine Aggressin der Fähigkeit des zugehörigen Bakteriums zur Abgabe von Gift (in der Hauptsache wohl Endotoxin) proportional; am stärksten war sie bei Cholera und Typhus. Die Choleratiere zeigten fast ausnahmslos schwere Nekrosen am Ort der Injektion; thalergrosse Hautstücke wurden abgestossen. Auffallend war angesichts der bisherigen Misserfolge bei allen Versuchen, für den Milzbrandbacillus Gifte nachzuweisen, der Effekt des Milzbrandexsudates: ein einziges, besonders kräftiges Tier (ein brünstiger Bock!) hat die Immunisierung überstanden.

Mit grösseren Dosen, der zwei bis dreifachen Einheit (als Einheit die Menge genommen, die aus einem gefallenen Tiere gewonnen wird), konnte man Tiere in wenigen Tagen töten (3—5), am raschesten mit Cholera- und Typhus-, weniger rasch mit Streptokokkenexsudat (siehe Tab. IV und V meiner Originalarbeit).

Nun kann freilich aus der beschriebenen schädlichen Wirkung nicht zwingend auf Gift im gewöhnlichen Sinne geschlossen werden. Vom Standpunkte Bails aus könnte man folgenden Einwand machen:

Die beobachtete Schädigung ist eine indirekte Wirkung des Aggressins; das Aggressin schädigt die Leukozyten; es können somit sekundäre Infektionen leichter zustande kommen, vielleicht auch Autointoxikationen. Erstere konnten aber durch den Sektionsbefund ausgeschlossen werden; letztere nur indirekt durch den Nachweis, dass die Schädigung nicht proportional der Aggressivität der verwendeten Bakterien, jedenfalls bei schwach aggressiven, aber stark endotoxischen Bakterien sehr stark ausgesprochen ist (eine qualitative Analyse der Wirkung würde vielleicht weitere Gegenbeweise gegen die Annahme von Autointoxikation liefern).

Immerhin mochten solche Versuche bei der komplizierten Zusammensetzung der verwendeten Flüssigkeiten zu weiteren Schlüssen wenig geeignet erscheinen. Es waren, um die Möglichkeit einer aggressiven Wirkung von Giften festzustellen, reine Gifte oder doch Giftgemenge, die auf Grund der Bailschen Anschauungen frei von Aggressin sein mussten, auf „aggressive" Eigenschaften zu untersuchen.

Dass beliebige Gifte aggressiv wirken können, war aus dem Grund von vornherein nicht unwahrscheinlich, als nach Bail dieselben Zellen es sind, die den Körper gegen Bakterien und Gifte verteidigen. Werden diese Zellen durch Giftbindung in Anspruch genommen, so ist bei aller Rücksicht auf die Spezifität antitoxischer Prozesse wohl denkbar, dass sie den übrigen Aufgaben nicht mehr in vollem Masse genügen können.

Das vollständige Fehlen dieser Erwägung bei Bail ist um so merkwürdiger, als sie sich nicht nur aus den Erfahrungen des täglichen Lebens mit grösseren oder geringeren Wahrscheinlichkeiten ergibt (Wirkung des Alkohols etc.), sondern auch in der Literatur, und gerade bei Kruse, auf den sich Bail in einem anderen Punkte, wie wir sahen, bezog, Angaben finden, wonach eine infektionsbefördernde Wirkung beliebiger schädlicher Substanzen vielfach beobachtet ist.

Man lese die sehr reichhaltige Zusammenstellung Kruses (Flügges Handbuch 1896, Bd. I, S. 313 ff.) nach, die mit dem Satz beginnt: „Wyssokowitsch scheint zuerst in nicht veröffentlichten Untersuchungen beobachtet zu haben, dass die Virulenz von Bakterien, die allein nicht imstande sind, sich im Körper der Versuchstiere zu vermehren, durch gleichzeitige Einverleibung der toxischen Produkte anderer Bakterien gesteigert werden kann."

Auch Deutsch, der sonst von Bail gleichfalls berücksichtigt wird, bringt eine ganze Reihe neuerer fremder und eigener Versuche, die die Möglichkeit nichtspezifischer wie spezifischer Aggressinwirkung, insbesondere auch von Giften, beweisen, wie folgende Stelle zeigt: „Chantemesse und Widal injizierten eine virulent gewordene Laboratoriumstypuskultur gleichzeitig mit einer an und für sich nicht tödlichen Dosis einer sterilisierten, giftigen Kolibakterienkultur und machten die Wahrnehmung, dass das Versuchstier unter der Gesamtwirkung dieser beiden Komponenten getötet wurde. Der aus der Peritonealhöhle des verendeten Tieres gezüchtete Typhusstamm bedurfte bei einem zweiten Versuche der Mitwirkung einer geringeren Menge Koligiftes, um ein gleich grosses Tier zu töten, die dritte Bakteriengeneration noch weniger, und nach einem Dutzend von Passagen erhielten die genannten Autoren einen Stamm, der für Meerschweinchen (Intraperitonealimpfung) selbst in geringen Mengen virulent war. Ebenso zeigte L. Deutsch, dass man durch Hinzufügen einer abgetöteten Typhuskultur zu ganz geringen Mengen lebender Typhusbakterien eine tödliche Infektion herbeizuführen vermag. In diesen Fällen handelt es sich um Herabstimmung der Widerstandskraft der Tiere durch Vergiftung mit bakteriellen Giften." Bei Deutsch ist die Übereinstimmung mit unserer eigenen Voraussetzung vollständig, insofern als die genannten Versuche als Beispiele von Methoden zitiert werden, „deren Wesen in der toxischen oder mechanischen Ausschaltung der Leukozytentätigkeit liegt."

Dass gröbere Schädigung der Leukozyten auch mit nichtbakteriellen Produkten aggressiv wirkt, d. h. die Infektion erleichtert, ist längst experimentell erwiesen durch die Arbeit von Cantacuzène, der die Phagozytose durch Opium lahmlegte, und durch die schönen Studien von Vincent über den Tetanus, der denselben

Sauerbeck: Versuch über aggressive Wirkung von Diphtherie- und Tetanus-

Bakterien allein			Bakt. + Diphtherietox.				Diphtherietox. allein			Bakter. + Tetanustoxin			
Gewicht des Tieres g	Bakterien-Dosis cc B.	Ausgang des Versuches	Gewicht des Tieres g	Bakterien-Dosis cc B	Gift-Dosis cg	Ausgang des Versuches	Gewicht des Tieres g	Gift-Dosis cg	Ausgang des Versuches	Gewicht des Tieres g	Bakterien-Dosis cc B.	Gift-Dosis cg	Ausgang des Versuches
360	1/16	† 5. Nacht											
365	1/32	überlebt	355	1/32	1	† 3. Tag	300	1	† 5. Nacht	310	1/32	1	† 2. Tag

Effekt mit Chinin erreichte, sowie durch andere Versuche mit Milchsäure usw. Eigene Versuche mit Chinin sind im wesentlichen negativ verlaufen, wohl, weil bei den verwendeten empfindlichen Bakterienarten die keimtötende Kraft des Chinins die leukozytenschädigende nicht zur Geltung kommen liess.

Durch eines der letztgenannten Mittel, nämlich Opium, hat nach dem Vorgang von Cantacuzène einer von Bails Mitarbeitern (Weil) die Bedeutung der Leukozytenabhaltung bezw. Lähmung mit Stoffen, die sicher mit den Aggressinen nichts zu tun haben, festzustellen versucht, wie einer Anmerkung (auf Seite 7 des Sonderdruckes) der zweiten Tuberkulosestudie zu entnehmen ist; einen deutlichen Effekt erhielt er jedoch erst bei Anwendung von Dosen, die „schwere" Narkose zur Folge hatten.

Positive Ergebnisse hatte ich selbst mit Bakteriengiften, die den genannten Anforderungen genügen und zwar mit dem Gift (Toxine des Institut Pasteur von Paris) des Tetanus und des Diphtheriebacillus (s. obige Tabelle!).

Es mag widerspruchsvoll erscheinen, eine aggressive Wirkung bei Giften nachweisen zu wollen, die von fast völlig inaggressiven Bakterien stammen. Da aber der Zusammenhang zwischen Ausscheidung leukozytenfeindlicher Gifte und Aggressivität der Bakterien noch ein durchaus hypothetischer war, musste der Versuch angezeigt erscheinen. Meine Versuche mit dem Diphtherie- und Tetanustoxin waren wenig ausgedehnt und, wie übrigens wohl jeder grössere Versuch an lebendem Material, nicht ohne Unregelmässigkeiten im Ergebnis. Ich habe sie deshalb in der Originalarbeit nur mit Zurückhaltung verwendet. Es sind aber mittlerweile Untersuchungen bekannt geworden, die zum gleichen Schlusse führten (Doerr [s. S. 946 ff.]). In weiteren Versuchen habe ich auch Tuberkulin R, das aus Toxinen, besonders aber Endotoxinen bestehen dürfte, nicht spezifisch aggressiv gefunden (s. obige Tabelle!).

Toxin und dem Toxingemisch „Tuberkulin R" gegenüber Streptokokken.

Tetanustoxin allein			Bakterien + Tuberkulin R				Tuberkulin R allein			
Gewicht des Tieres g	Gift-Dosis cg	Ausgang des Versuches	Gewicht des Tieres g	Bakterien-Dosis cc B.	Gift-Dosis cg	Ausgang des Versuches	Gewicht des Tieres g	Gift-Dosis cg	Ausgang des Versuches	
295	1	überlebt	365	1/32	25	† 1. Tag	385	25	überlebt	NB. Injektionen durchweg intraperitoneal.

Ein Beweis für die aggressive Wirkung von Toxinen war auch mit Bakterien zu gewinnen, die der Aggressivität nicht so sehr entbehrten wie der Diphtherie- und Tetanusbacillus; man brauchte nur die Toxingewinnung unter Umständen vorzunehmen, die der Aggressinproduktion nach Bail wenig günstig waren, also etwa Kulturextrakte statt Exsudate zu verwenden, da ja nach Bail die Aggressine hauptsächlich da gebildet werden, wo die Bakterien einen Widerstand erfahren. Dieser Beweis ist freilich nicht ganz streng, weil die Voraussetzung, eben die Aggressinbildung vorzugsweise am Ort des Widerstandes, nur eine aprioristische Deduktion Bails ist, auf die Bail selbst neuerdings nicht mehr sehr viel Gewicht zu legen scheint.

Aggressinwirkung von Bakterienextrakten, die ausserhalb des Tierkörpers gewonnen worden waren, haben wir schon im ersten Absatz dieses Kapitels, in den Versuchen von Wassermann und Citron, kennen gelernt.

Ich selbst habe dasselbe Resultat wie Wassermann und Citron unabhängig von diesen erhalten bei Versuchen mit einfach abgetöteten oder filtrierten mehrtägigen, also zum Teil mazerierten Bouillonkulturen von Streptokokken, Typhusbazillen und Choleravibrionen. Ich habe solche Kulturen auch verschiedenen Hitzegraden ausgesetzt, indem es nicht ausgeschlossen war, auf diese Weise die verschiedenen hypothetischen Komponenten des Exsudates und der Kulturen zu trennen, wie man den Immunkörper vom Komplement trennt; durch die Erhitzung wurde der aggressive Effekt allerdings abgeschwächt, aber in beiderlei Flüssigkeit in gleicher Weise. Eine bestimmte Inaktivitätstemperatur unter 70° war dabei nicht festzustellen; doch erlauben die spärlichen Versuche dieser Art kein endgültiges Urteil.

Die hier verwendeten Flüssigkeiten sind viel stärker toxisch als die Exsudate; vergleichbare Ergebnisse erhält man trotzdem leicht bei Anwendung desselben Bruchteils einer bestimmten letalen Dosis (in meinen Versuchen ca. 1/8).

Ich setze als Beispiel eines solchen Versuches folgende Tabelle hierher:

Sauerbeck: Vergleich der aggressiven Wirkung Bailschen Aggressins mit der toter Kulturen (vom Streptococcus).

Bakterien allein			Bakterien + Aggressin bezw. tote Kultur unverändert (letztere 3 Std. bei 52°)			Bakterien + Aggressin bezw. tote Kultur, ersteres 2 Std. bei 57°, letztere 1½ Std. bei 58°			Bakterien + Aggressin bezw. tote Kultur, ersteres 1 Std. bei 65°, letztere 1 Std. bei 68°			Aggressin bezw. tote Kultur allein (letztere 3 Std. bei 52°)	
Gewicht des Tieres g	Bakterien-Dosis cc B.	Ausgang des Versuches	Gewicht des Tieres g	Bakterien-Dosis cc B.	Ausgang des Versuches	Gewicht des Tieres g	Bakterien-Dosis cc B.	Ausgang des Versuches	Gewicht des Tieres g	Bakterien-Dosis cc B.	Ausgang des Versuches	Gewicht des Tieres g	Ausgang des Versuches
355	1/40	† 3. Tag											
			415	1/120	† 1. Tag, 12½ h p. m.	400	1/120	† 1. Tag, 9¾ h a. m.	400	1/120	† 2. Nacht		Kontrollen in anderen Versuchen überleben
355	1/120	† 4. Tg. }											
			335	1/120	† 1. Tag, vor 9½ h a. m.	325	1/120	† 1. Tag, 9½ h a. m.	295	1/120	† 2. Nacht	255	überlebt

Ein besserer Beweis für die Natur der Substanz, die im ersten Bailschen Versuch den „aggressiven“ Effekt ergibt, war aber durch den **Vergleich von Exsudaten stark und wenig virulenter Bakterien** zu erbringen, insbesondere wenn man die Wahl so traf, dass die stark virulenten wenig toxisch bezw. endotoxisch, die schwach virulenten dagegen stark toxisch oder endotoxisch waren.

Versuche, die ich mit Milzbrandaggressin anstellte, sind aus äusseren Gründen zu spärlich geblieben. Eine Aggressineinheit, geliefert von einem Milzbrandstamm, von dem noch Bruchteile einer Hundertstel Öse Agarkultur in etwa 2—3 Tagen tötete, war nicht imstande, eine knapp untertödliche Dosis eines wenig virulenten Milzbrandstammes tödlich zu machen: ¼ Öse ohne Aggressin tötete ein Tier am vierten Tag; 1/20 Öse war bei zwei Aggressintieren wie bei zwei Kontrollen wirkungslos. Wir kommen auf diesen Versuch zurück.

Ausgedehnte Versuche, die sichere Schlüsse erlauben, habe ich mit einem Streptococcus als Vertreter des stark virulenten, aber schwach toxischen, mit Typhusbakterien und Choleravibrionen als entgegengesetztem Typus angestellt. Versuchstier war das Meerschweinchen.

Die Virulenz des Streptococcus war anfangs mässig, tödliches Minimum ein grösserer Bruchteil (¼—1/10) eines Kubikzentimeters Bouillon-

kultur; später, infolge von Tierpassage, genügten kleine Bruchteile ($^1/_{30}$, $^1/_{60}$ und weniger) je nach der Grösse des Tieres. Für Typhus und Cholera schwankte die kleinste tödliche Dosis zwischen $^1/_8$ und $^1/_{10}$ Öse (von ca. 15 mg).

Eine Abschätzung der Bakterienmengen, die in diesen Dosen enthalten sind, war durch den Vergleich der Suspensionen von entsprechender Wirkung zu erhalten. Man stellte Suspensionen von Streptokokken, Typhusbakterien, Choleravibrionen nebeneinander, von denen gleiche Dosen gleiche Wirkung hatten. In diesem Fall sprang der grosse Unterschied sehr stark in die Augen: die Suspension der Streptokokken schien völlig klar, während die Trübung der Typhusbakterien- und Choleravibrionen-Suspension eine ausgesprochene war. Eine genauere Messung, etwa durch Zentrifugieren in Messpipetten, wurde unterlassen. Der Unterschied der Menge und somit der Virulenz des Streptococcus einerseits, des Typhusbacillus und Choleravibrio andererseits dürfte ein zwanzig- bis hundertfacher und grösserer gewesen sein, je nach dem Versuch (in demjenigen, den wir hier wiedergeben, wohl ein vielhundertfacher).

Versuche mit Aggressin von diesen teils stark, teils wenig virulenten Stämmen ergaben nun keineswegs eine Aggressinwirkung, die proportional der Virulenz, der Aggressivität, eher eine solche, die proportional der Eigenwirkung des Aggressins war. Diese aber entspricht der Fähigkeit zur Endotoxinbildung im Tierkörper, bezw. der Zugänglichkeit gegenüber der Bakteriolyse: am stärksten war der Ausschlag nicht für den Streptococcus, sondern für die Mikroben des Typhus und der Cholera.

Es war wünschenswert, noch etwas genauer zu untersuchen, inwiefern die Wirkung, die im Bailschen Grundversuch zutage tritt, nun auf freien Rezeptoren, wie Wassermann und Citron glauben, inwiefern sie andererseits auf Toxinen beruht, wie es mir selbst wahrscheinlicher war.

Der Beweis schien einfach: Nach der Auffassung von Wassermann und Citron musste man selbstverständlich einen spezifischen Vorgang erwarten, nach der meinigen einen nicht spezifischen, indem die vermuteten Endotoxine eine Schädigung des Organismus setzen mussten, die jeder weiteren Schädigung den Boden ebnete.

Der Versuch ergab die Tatsächlichkeit einer deutlich **nichtspezifischen Aggressinwirkung:**

Man kann mit Streptokokkenaggressin und einer untertödlichen Dosis von Choleravibrionen eine tödliche Infektion erreichen und umgekehrt. Die spezifische Aggressinwirkung, d. h. die Wirkung von Aggressin zusammen mit dem zugehörigen Bakterium, ist allerdings stärker, wenn auch nicht sehr erheblich, als die nichtspezifische.

Aber unter Umständen gelingt der Nachweis wirksamer Substanzen in einem Exsudat mit fremden Bakterien leichter als mit den zugehörigen; so habe ich mit Milzbrandaggressin deutlich nichtspezifischen Effekt erzielt.

Wir erklären uns dies folgendermassen: je aggressiver ein Bakterium, desto weniger abhängig ist es von begünstigenden äusseren Faktoren, wie Zusatz von Aggressin. Die Bakteriolyse ist hier gering; Gift im Aggressin vorausgesetzt, bleibt seine Ergänzung durch das Gift gelöster Bakterien, wie sie etwa bei Cholera statthat, zur tödlichen Dosis aus. Wendet man nun, wie es naheliegt, statt akut tödlicher Dosen bloss solche an, die untertödlichen sich nähern, so wird der Verlauf protrahiert, desto mehr, je geringer die Zahl der injizierten Bakterien und je schwächer die Wachstumsenergie; viel deutlicher als bei den gewöhnlichen Septikämien mit durchweg mehr oder weniger akutem Verlauf wird dies bei der Tuberkulose. Bis die Bakterien soweit sich vermehrt haben, dass ihre Giftwirkung zur Geltung kommen kann, ist aber das Aggressin resorbiert. Nach Versuchen von Weil ist freilich eine vorzeitige Injektion von Aggressin gerade bei septikämischen Bakterien wirksam (Schweineseuche), sogar verschiedenörtlich appliziert; beim Streptococcus haben wir den Effekt kleiner werden sehen, je kleiner die Bakteriendosis, je langsamer somit der natürliche Verlauf. Wirkt ein solches Aggressin, als Gift, mit einem anderen wenig aggressiven Bakterium zusammen, das entweder, unter wesentlicher Mithilfe bakteriolytisch freigewordenen Endotoxins, rasch oder gar nicht tödlich wirkt, so kommt es, dank gleichzeitiger Einwirkung der beiden Schädlichkeiten, leichter zu einem deutlichen Ausschlag.

Diesen Erörterungen entsprach vollkommen der Verlauf von Versuchen mit Milzbrand- und Tuberkulose-Aggressin; wie schon erwähnt, gelang uns der Nachweis einer spezifischen Wirkung des Milzbrand-Aggressins nicht, obwohl wir zur Prüfung einesteils Aggressin von von einem sehr virulenten Stamm, anderenteils, zur Infektion, einen Stamm benützten, der in der Virulenz ungefähr unserem Typhus- und Cholerastamm entsprach, mit denen die spezifische Aggressinwirkung sehr schön nachzuweisen war. Die nichtspezifische Aggressinwirkung trat dagegen, freilich für anderes Milzbrand-Aggressin, ebenso für ein Tuberkulose-Aggressin deutlich hervor (s. nebenstehende Tabelle).

Sauerbeck: Nichtspezifische Aggressinwirkung von Milzbrand- und Tuberkulose-Aggressin.

	Bakterien allein		Bakterien + Aggressin				
Bakterien-Art	Bakterien-Dosis	Ausgang des Versuches	Bakterien	Bakterien-Dosis	Aggressin-Art	Aggressin-Dosis	Ausgang des Versuches
Streptokokken	1/30 cc B.	† 1 Tag, $4^1/_2{}^h$ p. m	dieselben	1/120 cc B.	Milzbrand-Aggressin	10 cc	† 1. Tag, vor 10^h a. m.
Typhusbazillen	1/2 Ö. A.	† 1 Tag, vor 10^h a. m. (innere Verblutung!)	„	1/8 Ö. A.	„	„	† 1. Tag, vor 10^h a. m.
Choleravibrionen	1/2 Ö. A.	überlebt!	„	1/8 O. A.	„	„	† 1. Tag, $5^1/_2{}^h$ p. m.
Streptokokken	1/3 cc B.	† 7. Tag	„	1/6 cc B.	Tuberkulose-Aggressin		† 1. Tag
Typhusbazillen	1/2 Ö. A.	† 15. Tag	„	1/4 Ö. A.	„		† 1. Tag

Für das Tuberkulose-Aggressin, für das ja der gewöhnliche Nachweis der Aggressivität natürlich wegfällt, kann eine spezifische Aggressinwirkung angenommen werden, wenn man den Toxintod mit Bail als Äquivalent des Infektionstodes gelten lässt, insofern nämlich, als eine nicht tödliche Dosis von Aggressin mit einer untertödlichen Dosis von Tuberkulin (R) zusammen ein Tier, wenn auch nur langsam, zu töten vermochte: Tuberkulin 250 g: Tier überlebt; Tuberkulin 50 g + Tuberkulose-Aggressin: Tier 7. Tag †.

Ich gebe im folgenden einen der Versuche wieder, durch die ich Aufschluss über die Natur der „aggressiven" Substanz zu erhalten hoffte.

Es wurden die drei Aggressine des Streptococcus, Typhusbacillus und Choleravibrio einerseits mit der zugehörigen, andererseits mit den beiden anderen Bakterienarten injiziert, die Aggressin geliefert hatten; ausserdem wurden Aggressine und Bakterien auch zur Kontrolle für sich injiziert.

Ich hatte diese drei Bakterienarten ursprünglich als Vertreter dreier Typen gewählt:

1. des stark aggressiven und wenig toxischen bezw. endotoxischen Typus (Streptococcus),
2. des mittelstark aggressiven und mittelstark toxischen bezw. endotoxischen Typus (Typhusbazillen),
3. des schwach aggressiven und stark toxischen bezw. endotoxischen Typus (Choleravibrionen).

Es liess sich aber die Aggressivität des Typhusbacillus nicht zur erwünschten Höhe steigern, so dass schliesslich Typhusbazillen und Choleravibrionen, was die Aggressivität betrifft, so ziemlich auf gleicher Stufe standen, während der letztere im Hinblick auf die Endotoxinbildung, wenigstens in Kulturen, dem ersteren überlegen war.

Ein Versuch nach dem angedeuteten Schema musste, wenn, wie es geschah, entsprechende Mengen von Aggressin zur Verwendung kamen, zeigen, ob die Aggressivität oder die Giftbildung eines Bakteriums die aggressive Kraft der Exsudate bedingt, er musste ferner zeigen, ob diese Kraft spezifisch beschränkt ist oder nicht.

Ich habe zwei solcher Versuche angestellt; sie zeigten mancherlei Unregelmässigkeiten, die in der Originalarbeit eingehend diskutiert sind; eine Wiederholung hätte meine Mittel überstiegen, kostet doch eine einziger solcher Versuch fast 60 Tiere. Ist also auch eine gewisse Zurückhaltung geboten, so glauben wir die oben ausgesprochenen Sätze doch verteidigen zu können.

Wir geben hier nur einen Versuch in synoptischer Darstellung wieder

Es wird gut sein, sich zunächst klar zu machen, wie ein solcher Versuch, in der hier gewählten Form verdeutlicht, aussehen müsste, wenn Bails Auffassung zu Recht bestände, und wie er andererseits sich gestalten würde, wenn unsere Annahme einer mehr oder weniger starken Beteiligung von Giften an der aggressiven Wirkung sich bestätigte.

Unser Streptococcus tötete immer durch ausgesprochene Septikämie, lieferte aber ausserhalb des Tierkörpers weder durch Sekretion noch Autolyse erhebliche Mengen von Gift; Typhusbazillen und Choleravibrionen waren dagegen nur wenig zur „Überschwemmung" des Körpers befähigt, wohl aber zur Giftabgabe, in der Hauptsache durch Autolyse.

Also müssen wir, auf Grund von Bails Voraussetzungen, im Streptokokkentier ein stark, im Typhus- und Choleratier aber ein schwach aggressives Exsudat erwarten.

Ist nun zudem die Aggressinwirkung, wie Bail will, spezifisch, so muss der in Rede stehende Versuch, bei idealem Ausfall, folgendes Bild ergeben, vorausgesetzt, es verhalte sich die Aggressivität des Streptococcus zu der des Typhusbacillus und Choleravibrio wie 4 : 2 : 1:

Erklärung der Kurvenbilder I und II.

In je eine Kurve sind die Fälle, denen das Bakterium gemeinsam ist, zusammengefasst. Zu äusserst links stehen die Kontrollen, dann folgen die Tiere, die ausser dem Bakterium Streptokokkenaggressin erhielten, dann die Tiere mit Bakterium + Typhusaggressin, dann die mit Bakterium + Choleraaggressin. Da die erste Kurve den Streptokokken-, die zweite den Typhus-, die dritte den Choleratieren entspricht, so stehen die Fälle mit spezifischer Aggressinwirkung in der ersten Kurve gleich nach den Kontrollen, in der zweiten in der Mitte der Aggressinfälle, in der dritten zu äusserst rechts.

Für jedes Tier ist die Dauer des Überlebens durch eine Ordinate angedeutet; durch Verbindung der Endpunkte dieser Ordinaten kommt die Hauptkurve (stärkere kontinuierliche Linie) zustande.

Im ausgeführten Versuch, durch Kurvenbild II dargestellt, zeigten einzelne Tiere, wie im Text genauer beschrieben, ein offenbar abnormes Verhalten, indem sie früher oder später, als zu erwarten war, starben. Für diese Tiere ist die wahrscheinliche Korrektur (aus dem Gesamtergebnis abgeleitet) in Gestalt einer zweiten stärkeren, gebrochenen Linie angebracht.

Über der stärkeren Kurve der Aggressintiere läuft eine zweite, schwächere; sie ist die Wiederholung der Kurve der Kontrollen, die dieselbe Bakteriendosis erhielten wie die Tiere mit Aggressin; sie ist teils kontinuierlich, teils (nur in Kurvenbild II) unterbrochen, ganz entsprechend der stärkeren Kurve im Bereiche der Kontrollen; sie soll die Beurteilung der Aggressinwirkung erleichtern.

Bei einem Verhältnis der Aggressivitätsgrade, wie es tatsächlich vorlag, wo der Streptococcus mehrere hundert Mal stärker aggressiv war, als die beiden anderen Mikroben, müsste der Ausschlag beim Streptococcus gegenüber dem beim Typhus- und Cholera-Erreger natürlich noch viel mehr ausgesprochen sein.

Nehmen wir aber an, dass nicht Aggressine, sondern Toxine, wie sie zum Teil vielleicht durch Sekretion (Streptococcus), vorwiegend jedoch sicher-

lich durch Bakteriolyse frei werden, im Aggressinversuch entscheiden, so muss der stärkere Ausschlag bei „Typhus“ und „Cholera“ liegen, oder bei allen gleich sein, je nachdem die Erfahrung in den ersteren Fällen eine besonders intensive, oder aber in allen drei Fällen die gleiche Eigenwirkung des Exsudates aufdeckt; letztere muss ja natürlich nachzuweisen sein, wenn das Exsudat Gifte und nicht bloss ungiftige „Aggressine“ enthält. Mit der Möglichkeit des Giftgehaltes auch im Streptokokkenexsudat ist durchaus zu rechnen; denn, wie wir schon früher ausführten, auch bei Septikämie muss der Tod ein Gifttod sein; nur kommt der Gifttod bei Septikämie zweifellos zum guten Teil auf Rechnung von Giften, die wahrscheinlich nur in geringer Menge, dafür aber in gefährlicher Nähe aller Körperzellen in den Organen gebildet werden; je reiner der septikämische Charakter, desto mehr wird dies der Fall sein; bei unserem Streptococcus durften wir aber angesichts der noch nicht exzessiven Aggressivität, der nicht unbeträchtlichen Wirkung toter Kulturen, mit einer beträchtlichen Giftbildung bezw. Befreiung am Orte der Infektion rechnen. In der Tat ergab die Verimpfung reinen Aggressins (einer gleichen Zahl von Einheiten) für den Streptococcus keine viel geringere Eigenwirkung als für die beiden anderen Bakterienarten.

Dementsprechend, d. h. entsprechend der Voraussetzung von Giften in den Exsudaten, entsprechend ferner der Voraussicht, dass die giftigen Exsudate durch ihre Schädlichkeit auch eine nichtspezifische „Aggressin“-Wirkung entfaltet würden, verlief nun tatsächlich der Versuch (s. Tafel V).

In diesem Versuch fallen einige nicht unbedeutende Unregelmässigkeiten auf, wie schon oben im Text und in der Figurenerklärung angedeutet. Wir haben, wie wir glauben, in unserer Originalarbeit gezeigt, dass diese nur auf starke individuelle Unterschiede in der natürlichen Resistenz zurückgeführt werden können. Solche Unregelmässigkeiten sind uns in allen Versuchen begegnet. Die hier wiedergegebenen Beispiele erscheinen zwar, abgesehen vom letzten, das in dem Kurvenbild zur Darstellung kam, allerdings ziemlich eindeutig; die grösseren Versuche, denen die meisten von ihnen entnommen sind, entbehren jedoch der unerwarteten Ausschläge keineswegs.

Wir gehen auf diese Unregelmässigkeiten weiter unten, in einem besonderen kleinen Abschnitt, noch näher ein (S. 947 ff.).

Hier seien zunächst noch einmal die wichtigsten der Schlüsse, zu denen ich mich trotz der Unregelmässigkeiten in den Versuchsergebnissen berechtigt glaube, zusammengestellt; sie lauten dahin,

dass 1. Gifte im ersten Bailschen Grundversuch aggressiv wirken können, spezifisch und nichtspezifisch,

dass 2. von toten Kulturbakterien oder Kulturextrakten dasselbe gilt,

dass 3. in den Bailschen Exsudaten Gifte enthalten sind (Eigenwirkung!),

dass 4. die aggressive Wirkung der Exsudate nicht proportional der **Aggressivität** des Bakteriums ist, das das Exsudat erzeugte, sondern der Fähigkeit zur **Giftbildung** bildung im Exsudat.

Was das stärkere Hervortreten der **spezifischen** Aggressinwirkung betrifft, so kann man aus ihr auf Anwesenheit von freien Rezeptoren neben den Toxinen schliessen; man kann aber auch eine Superposition der Giftwirkung der zugefügten Bakterien zu der des Aggressins annehmen; wir müssen die Entscheidung dieser Frage vorläufig offen lassen.

Gegen die Bailsche Aggressintheorie in ihrer ursprünglichen Fassung spricht die nichtspezifische Wirkung an sich eigentlich nicht; im Gegenteil. Wenn man das Aggressin als ein Mittel des Bakteriums ansieht, das die Schutzkraft des Organismus brechen soll, und wenn man des ferneren diese Schutzkraft in die Leukozyten verlegt, ohne sie genauer zu umschreiben; wenn man sogar sehr deutlich durchblicken lässt, dass man die Aggressinwirkung in einer Abhaltung der Leukozyten vom Kampfplatz sucht, so erscheint die Nichtspezifität der Aggressinwirkung geradezu als Postulat; denn die durch irgend ein Aggressin erzeugte Zurückhaltung der Leukozyten muss jedem Bakterium zugute kommen; in untertödlicher Menge eingespritzt, kann es so gut wie das zugehörige Bakterium unter dem Schutz des Aggressins die nötige Menge eigenen Angriffstoffes produzieren, um das Herankommen der Leukozyten dauernd zu unterdrücken.

Wohl aber spricht gegen Bail das Fehlen des Parallelismus zwischen Aggressivität der Bakterien und aggressiver Wirkung der zugehörigen Exsudate.

Wir sehen voraus, dass Bail gegen diese Behauptung Verwahrung einlegen wird; hat er doch, wie wir oben erfahren haben, schon in der Hauptarbeit über Cholera- und Typhus-Immunität gesagt, dass der Aggressingehalt der Exsudate am schönsten für wenig aggressive Bakterien nachzuweisen sei; hat er doch ferner diese Behauptung, als sie auf gegnerischer Seite, von Pfeiffer und Friedberger, zum erstenmal polemisch verwertet wurde, als eine willkürliche hingestellt, die das Wesen der Aggressintheorie nicht berühre. Gegen diese Äusserungen Bails müssen wir ganz energisch protestieren: Beruht die Wucherung eines Bakteriums auf der Ausscheidung von Stoffen oder auf einer Zustandsänderung im umgebenden Medium, so muss das Exsudat eines Tieres, das an Septikämie gestorben ist, starken aggressiven Effekt ergeben, dasjenige aber von Tieren, die bei geringer und nur

lokaler Bakterienvermehrung oder gar sterilem Infektionsort sterben, diesen Effekt nur in geringem Grade oder gar nicht zeigen.

Die Frage, ob in den Exsudaten neben den Giften noch Aggressine im Bailschen Sinne vorhanden sind, haben wir in unserer Originalarbeit offengelassen, indem bei ihrer Abfassung der Nachweis noch ausstand, dass alle die Gifte, mit denen der I. Bailsche Grundversuch gelingt, insbesondere diejenigen, für die eine Vergesellschaftung mit Aggressinen ausgeschlossen oder doch unwahrscheinlich ist, nun auch im II. Grundversuch sich den Bailschen Aggressinen ebenbürtig zeigen, dass also im I. und II. Grundversuch die wirksame Substanz dieselbe, und zwar Gift ist. Inwiefern neuere Versuche von Citron, der mit Bakterienextrakten, in denen wir solche Gifte vermuten müssen, eine der Bailschen annähernd ebenbürtige Immunität erhalten hat, diese Zurückhaltung können überflüssig erscheinen lassen, sei später erwogen.

Bevor wir über unsere eigenen und fremde Untersuchungen, soweit sie das Verhältnis von Aggresin und Leukozyt betreffen, weiter berichten, seien noch

Versuche von Doerr

mitgeteilt, die in Fragestellung und Ergebnissen sich mit den bisher besprochenen eigenen im wesentlichen durchaus decken, obwohl sie ganz unabhängig von ihnen entstanden sind.

Doerr hat sich nicht auf die Erforschung des Giftgehaltes der Bailschen Exsudate beschränkt, sondern, wie wir früher erwähnten (vergl. S. 931), auch die Frage der freien Rezeptoren in den Bereich seiner Untersuchungen gezogen und positiv entschieden. Er glaubt aber, wie wir selbst schon aus Bails Versuchen geschlossen hatten, dass die grössere Bedeutung den Giften zukommt. Was über die Rezeptoren bekannt geworden ist, fand oben (S. 929 ff.) eine Stelle. Im folgenden findet bloss das Giftproblem Berücksichtigung.

Den Ausgangspunkt bildeten des Verfassers Studien über die Dysenterie; mit dem Dysenteriebacillus sind die ersten Versuche vorgenommen; schon sie führen zur Feststellung eines Punktes, den die Bailsche Schule vollständig übersehen hat, der uns selbst aber sich bei den eigenen Untersuchungen sehr aufdringlich bemerkbar gemacht hat: nämlich einer ausserordentlich schwankenden Resistenz der Meerschweinchen gegenüber einer und derselben Infektion; dann zu einer zweiten fundamentalen Erkenntnis, die, zunächst als Voraussetzung, den Ausgangspunkt unserer eigenen Untersuchungen gebildet hatte, nämlich zur Erkenntnis der Eigengiftigkeit der Exsudate.

Diese Feststellungen, die allerdings den Glauben an die Berechtigung der Schlüsse, die Bail und seine Mitarbeiter aus ihren Versuchen gezogen hatten, aufs tiefste erschüttern mussten, führten zu einer grösseren

Untersuchungsreihe, an verschiedenen Mikroben; ihr Ergebnis ist mit Protokollen in Nr. 136 und 139, ohne letztere, in Vortragsform, in Nr. 137 publiziert.

Die Versuche sind in nachstehender Tabelle zusammengestellt.

Die Schlüsse, die aus diesen Versuchen gezogen werden, sind ganz dieselben, die ich aus meinen eigenen Versuchen gezogen habe (S. 944 unten); sie anerkennen eine aggressive Wirkung reiner Gifte, toter Bakterien (Doerr hat nur die Bakterienleiber verwendet, während wir das flüssige Kulturmedium allein oder mit den toten Bakterien zusammen injizierten) und der Exsudate (bei letzteren ist das Resultat am wenigsten sicher!), sowie die Giftigkeit der Exsudate; sie finden neben der spezifischen noch eine kaum geringere nichtspezifische Aggressinwirkung. Im Gegensatz zu uns lehnt Doerr auf Grund seiner Erfahrungen die Aggressintheorie **ohne jegliche Zurückhaltung** ab; im Gegensatz zu uns steht er aber besonders auch, soviel man seinen Arbeiten entnehmen kann, mit der Meinung, dass die Aggressin-Immunität eine gewöhnliche bakteriolytische sei (auf die Stellungnahme zur Immunitätsfrage kommen wir zurück [S. 973]). Sein Schlusssatz lautet:

„Auf Grund aller dieser Untersuchungen sehen wir uns zu dem Schlusse gedrängt, dass die Aggressintheorie Bails experimentell nicht hinreichend fundiert ist. Die infektionsbefördernden Wirkungen steriler Exsudate sind nicht spezifisch, beruhen nur zum kleinsten Teil auf negativer Chemotaxis, meist dagegen auf ihrer Giftigkeit, d. h. auf einer additionellen Schädigung des Tierkörpers und sind zudem äusserst inkonstant wegen der Variabilität der individuellen Resistenz. Die mit solchen Flüssigkeiten erreichbare Immunität ist spezifisch, weil sie durch die in Exsudaten enthaltenden gelösten spezifischen Substanzen der Bakterienleiber hervorgerufen wird. Nichts berechtigt also in den Versuchen Bails zur Annahme neuer hypothetischer Stoffe.

„Nur gegen diese richten sich meine Ausführungen; auf andere die Leukozytose hemmende Substanzen, wie sie die neueren Untersuchungen über die Opsonine wahrscheinlich machen, will ich hier nicht weiter eingehen.“

Exkurs über individuelle Verschiedenheiten der Resistenz gegenüber Infektion und Intoxikation.

Da diese Verhältnisse für die künftige Forschung von allergrösster Bedeutung sind, werden sie zweckmässigerweise hier besonders hervorgehoben.

Befunde von Sauerbeck.

Ich selbst habe in meinen grossen Versuchen (in den wiederholt bis 30 Tiere zugleich verwendet wurden) sehr starke Unregelmässigkeiten

Versuche von Doerr über infektionsbefördernde Mittel.

(Zur Kritik des 1. Bailschen Grundversuchs.)

Nummer des Versuchs	Datum des Versuchs	Nummer des Tieres	Infektions-Material: Art der Bakterien	Dosis in Agarkultur	Zustand	Zusatz	Infektionsbeförd. Material: Art der Bakt. etc.	Dosis in Agark.	Zustand	Ausgang des Versuchs	Bemerkungen
I. Als infektionsbeförderndes Mittel tote Bakterien benutzt.											
I.	25. X. 05.	62	Dysent.-Baz.	0,2	leb.	—	—	—	—	überlebt	Die Bakterien durch 1 stünd. Erwärmen auf 58° abgetötet!
		18	—	—	—	—	Dysent.-Baz.	0,2	tot	„	
		46	—	—	—	—	„	0,2	„	„	
		6	Dysent.-Baz.	0,2	leb.	—	„	0,2	„	† 6 Std.	
		1	„	0,2	„	—	„	0,1	„	† 20 Std.	
		12	„	0,1	„	—	„	0,1	„	† 20 Std.	
III.	„	15	Dysent.-Baz.	0,2	leb.	+	Staphylok.	0,2	tot	† 24 Std.	
		78	„	0,2	„	+	„	0,2	„	(überlebt)	
IV.	„	5	Staphylok.	0,2	„	+	Dysent.-Baz.	0,2	„	† 20 Std.	
II.	„	41	Staphylok.	0,2	leb.	—	—	—	—	überlebt	
		304	„	0,2	„	—	—	—	—	„	
		13	—	—	—	—	Staphylok.	0,2	tot	„	
		24	Staphylok.	0,2	leb.	+	„	0,2	„	† 20 Std	
		4	„	0,2	„	+	„	0,1	„	überlebt	
V.	7. XI. 05.	87	Staphylok.	0,2	leb.	—	—	—	—	† 48 Std.	
VI.	10. XI. 05.	94	„	0,2	„	—	—	—	—	überlebt	
V.	7. XI. 05.	83	„	0,2	„	+	Dysent.-Baz.	0,2	tot	† 18 Std.	
VI.	10. XI. 05.	96	„	0,2	„	+	„	0,2	„	† 20 Std.	
V.	7. XI. 05.	72	„	0,2	„	+	„	0,1	„	† 20 Std.	
VI.	10. XI 05.	91	„	0,2	„	+	„	0,1	„	† 20 Std.	
V.	7. XI. 05.	86	„	0,1	„	+	„	0,2	„	überlebt	
VI.	10. XI. 05.	95	„	0,1	„	+	„	0,2	„	† 20 Std.	
V.	7. XI. 05.	80	„	0,1	„	+	„	0,1	„	† 20 Std.	
VI.	10. XI. 05.	93	„	0,1	„	+	„	0,1	„	überlebt	
VII.	22. II. 06.	150	Choleravibr.	0,025	leb.	—	—	—	—	überlebt	Bakterien durch Chloroform abgetötet.
		153	—	—	—	—	Choleravibr.	0,5	tot	† 4 Tage	
		149	—	—	—	—	„	0,3	„	† 17 Tage	
		173	Choleravibr.	0,025	leb.	—	„	0,5	„	† 14 Std.	
		172	„	0,025	„	—	„	0,3	„	† 20 Std.	
		168	„	0,025	„	—	„	0,1	„	überlebt	
II. Als infektionsbeförderndes Mittel reines Toxin benutzt.											
VIII.	7. XI. 05.	77	Dysent.-Baz.	0,2	leb.	—	—	—	—	† 8 Tage	
		79	—	—	—	—	Diphtherietoxin	0,01 ccm	—	† 8 Tage	
		74	Dysent.-Baz.	0,2	leb.	+	Diphtherietoxin	0,01 ccm	—	† 20 Std.	

III. Als infektionsbeförderndes Mittel Bailsche „Aggression“ benützt.

a) Spezifische „Aggressin“-Wirkung.

1. beim Staphylococcus:

Nummer des Versuchs	Datum des Versuchs	Nummer des Tieres	Infektions-Material: Art der Bakterien	Infektions-Material: Dosis in Agarkultur	Infektions-Material: Zustand	Zusatz	Infektionsbeförd. Material: Art der Bakt. etc.	Infektionsbeförd. Material: Dosis in ccm	Infektionsbeförd. Material: Zustand	Ausgang des Versuchs	Bemerkungen
IX.	16. X. 05.	—	Staphylok. siehe Versuch VI u. II	0,2	leb.	—	—	—	—	—	
		—		—	—	—	Staph. Aggr.	3	—	† 30 Tage	
		—		—	—	—	„	1,5	—	† 6 Tage	
		32	desgl.	0,2	leb.	+	„	2	—	überlebt	
		34	„	0,2	„	+	„	2	—	„	
		35	„	0,2	„	+	„	2	—	„	

2. beim Choleravibrio:

Nummer des Versuchs	Datum des Versuchs	Nummer des Tieres	Infektions-Material: Art der Bakterien	Infektions-Material: Dosis in Agarkultur	Infektions-Material: Zustand	Zusatz	Infektionsbeförd. Material: Art der Bakt. etc.	Infektionsbeförd. Material: Dosis in ccm	Infektionsbeförd. Material: Zustand	Ausgang des Versuchs	Bemerkungen
X.	13. III. 06.	235	Choleravibr.	0,01	leb.	—	—	—	—	† 48 Std.	
		233	„	0,01	„	+	Cholera-Aggr. I	2	—	überlebt	Das aggressinliefernde Exsudat in 2 cc „hochwirksam“ (wenn nicht sterilisiert).
XI.	1. III. 06.	—	Choleravibr.	0,02	leb.	—	—	—	—	überlebt	
		402	„	0,02	„	+	Cholera-Aggr. II	3	—	„	Das aggressinliefernde Exsudat in 1 cc † (wenn nicht sterilisiert).
		401	„	0,02	„	+	desgl.	2	—	„	
		400	„	0,02	„	+	„	1	—	„	
XII.	20. II. 06.	—	Choleravibr. s. oben	0,02	leb.	—	—	—	—	—	
		155	Choleravibr.	0,02	„	+	Cholera-Aggr. III	2	—	überlebt	Das aggressinliefernde Exsudat in 1 cc † (wenn nicht sterilisiert).
		154	„	0,02	„	+	desgl.	1	—	—	
XIII.	18. II. 06.	135	Choleravibr.	0,03	leb.	—	—	—	—	† 2 Tage	
		132	„	0,03	„	+	Cholera-Aggr. IV	1	—	† 1 Tag	Das aggressinliefernde Exsudat in 2 cc † (wenn nicht sterilisiert).
		125	„	0,03	„	+	desgl.	0,5	—	überlebt	
		126	„	0,03	„	+	Cholera-Aggr. V	1	—	„	Das aggressinliefernde Exsudat in 1 cc † (wenn nicht sterilisiert).
		122	„	0,03	„	+	desgl.	0 5	—	† 1 Tag	

3. beim Typhusbacillus:

Nummer des Versuchs	Datum des Versuchs	Nummer des Tieres	Infektions-Material: Art der Bakterien	Infektions-Material: Dosis in Agarkultur	Infektions-Material: Zustand	Zusatz	Infektionsbeförd. Material: Art der Bakt. etc.	Infektionsbeförd. Material: Dosis in ccm	Infektionsbeförd. Material: Zustand	Ausgang des Versuchs	Bemerkungen
XIV.	8. III. 06.	210	Typhusbaz.	0,03	leb.	—	—	—	—	† 21 Tage	
		207	„	0,03	„	+	Typhus-Aggr. I	2	—	überlebt	Keine Angabe über Eigenwirkung der Aggressine oder Exsudate.
	11. III. 06.	220	„	0,03	„	+	Typhus-Aggr. II	1	—	„	
	8. III. 06.	211	„	0,03	„	+	Typhus-Aggr. III	1	—	† 24 Std.	

Nummer des Versuchs	Datum des Versuchs	Nummer des Tieres	Infektions-Material			Zusatz	Infektionsbeförd. Material			Ausgang des Versuchs	Bemerkungen
			Art der Bakterien	Dosis in Agar-kultur	Zustand		Art der Bakt. etc.	Dosis in ccm	Zustand		
			b) Nicht-spezifische Aggressinwirkung:								
XV.	16. X. 05.	—	Staphylok. s. Versuch VII u. II	0,2	—	—	—	—	—	—	
		—	desgl.	0,2	—	+	Staph. Aggr. s. Vers. IX.	—	—	—	
		403	„	0,2	—	+	Dysent. Aggr.	2	—	† 20 Std.	Keine Angabe über Eigenwirkung der Aggressine oder Exsudate.

erlebt, die nur durch Ungleichheiten in der Resistenz der Versuchstiere zu erklären sind. Schon bei der Injektion reinen Exsudates hatten sie sich gezeigt (s. S. 933). Die oben wiedergegebenen Versuche mit Ausnahme der letzten (in der Kurve niedergelegten) mögen allerdings, wie gesagt, ziemlich eindeutig erscheinen; sieht man aber die grösseren Versuche, von denen sie meist nur ein Bruchteil sind, nach, so stösst man alsbald auf paradoxe Fälle, wie sie der letzte, grosse Versuch zeigt; dasselbe gilt für die Versuche, die hier, der Kürze halber, weggelassen sind. Wir setzen einige dieser Unregelmässigkeiten hierher:

Aus Versuch I der Originalarbeit:

Meerschweinchen von 355 g mit 1/16 cc B.-Streptokokken subkutan, † am 4. Tag;
Meerschweinchen von 355 g mit 1/32 cc B.-Streptokokken subkutan, † am 2. Tag.

Aus Versuch II:

Meerschweinchen von 620 g mit 1/2 cc B.-Streptokokken intraperit., † ca. 20 Std.;
Meerschweinchen von 615 g mit 1/6 cc B.-Streptokokken intraperit., † nach 5 Tagen;
Meerschweinchen mit 1/12 (nicht in die Tabelle aufgenommen) cc B.-Streptokokken intraperitoneal, † nach 32 Stunden.

Aus Versuch IV:

Meerschweinchen von 330 g mit 1 cc B.-Streptokokken intraperitoneal, † nach 16 Std.;
Meerschweinchen von 345 g mit 1 cc B.-Streptokokken intraperitoneal, † nach 15 Std.;
Meerschweinchen von 355 g mit 2 Ösen Agar-Typhusbaz. intraperiton., † nach 15 1/2 Std.;
Meerschweinchen von 280 g mit 1/2 Öse Agar-Typhusbaz. intraperiton., † nach 15 1/2 Std.

Aus Versuch V:

Meerschweinchen von 340 g mit 1 Öse Agar-Typhusbaz. intraperiton., † nach 23 Std.;
Meerschweinchen von 340 g mit 1/3 Öse Agar-Typhusbaz. intraperiton., † nach 7 Tagen;
Meerschweinchen von 340 g mit 1/9 Öse Agar-Typhusbaz. intraperiton., † nach 25 Std.

In diesen Fällen handelt es sich bloss um Kontrollen; dieselben Unregelmässigkeiten zeigen die Tiere mit Bakterien und Aggressin. Diese abnormen Ausschläge haben mich veranlasst, einen grösseren Versuch mit „doppelt besetzten Rollen“ auszuführen (Versuch VI der Originalarbeit). S. Tabelle S. 951.

Man mache sich einmal klar, zu welch verschiedenen Schlussfolgerungen man gelangt, je nachdem man sich diesen oder jenen Teil des

Sauerbeck: Aggressinversuch, mit „doppelter Besetzung der Rollen", zur Demonstration der Ungleichheit der individuellen Resistenz (Versuch VI des Originals).

		Bakterien allein		Bakterien + Aggressin							
				Milzbrand-Aggressin		Streptokokken-Aggressin		Cholera-Aggressin		Tuberkulose-Aggressin	
Bakterien-Art	Bakterien-Dosis	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches	Gewicht des Tieres	Ausgang des Versuches
Streptokokken	1/20 cc B.	390 g	überlebt!								
	1/60 cc B.	380 g	† 3. Tag, vor 8h a. m.	390 g	† 3. Tag, 11h a. m.	405 g	† 4. Tag, 1h p. m.	400 g	† 6. Tag		
	1/80 cc B.	300 g	† 3. Tag, 11h a. m.	335 g	† 1. Tag, 11 3/4h p. m.	340 g	† 4. Tag, 9 1/2h a. m.	340 g	† 6. Tag	310 g	† 1. Tag, 11h p. m.
Choleravibrionen	2 Ö. A.	445 g	† 1. Tag, vor 6h a. m.								
	2/3 Ö. A.	425 g	† 2. Tag, ca. 4h p. m.	440 g	überlebt	440 g	überlebt	445 g	† 1. Tag, vor 6h a. m.	435 g	† 1. Tag, 1 1/2h p. m.
	2/3 Ö. A.	350 g	† 1. Tag, ca. 6h p. m.	380 g	„	370 g	† 1. Tag, 10 1/2h a. m.	380 g	† 1. Tag, ca. 7 1/2h a. m.	350 g	† 1. Tag, 4 1/2h p. m.

Versuches wegdenkt, und man wird zugestehen müssen, dass wir bei Beschränkung auf kleine Versuche in sehr bedenklicher Weise vom Zufall abhängig sind.

In Erkenntnis dieser Abhängigkeit habe ich meine Versuche unter allem Vorbehalt publiziert; eine weitere Fortsetzung war mir aus äusseren Gründen unmöglich. Ich muss die nötigen Experimente, die Hunderte von Tieren erfordern, Forschern überlassen, die nicht auf private Mittel und wenig günstige Arbeitsbedingungen angewiesen sind.

Eine Bestätigung dieser meiner Erfahrungen an grossem Material habe ich nun unerwartet rasch, noch bevor meine eigene Studie veröffentlicht war, in der Arbeit **Doerrs** gefunden; diese Bestätigung erscheint mir um so wertvoller, als Doerr ganz unabhängig von mir experimentierte. Dass Doerr auch in allen anderen Punkten sich mit mir trifft, wurde schon festgelegt.

Schon in den früher mitgeteilten Versuchen fehlt es nicht an paradoxen Fällen. Doerr hat aber noch besondere grössere Versuche zur Bestimmung der individuellen Resistenzunterschiede angestellt, schon in seiner ersten Arbeit, über das Dysenterieaggressin, dann aber vor allem in Nr. 139:

a) Versuche mit dem Dysenterievirus (Doerr, Nr. 136):

Gewicht des Tieres	Bakteriendosis	Ausgang des Versuches
150 g	$^1/_{10}$ Agarkultur	† nach 20 Stunden
230 g	$^2/_{10}$ „	† „ 20 „
255 g	$^2/_{10}$ „	† „ 8 Tagen
270 g	$^3/_{10}$ „	überlebt
237 g	$^3/_{10}$ „	„
250 g	$1^1/_2$ „	† nach 16 Stunden
300 g	$1^1/_2$ „	überlebt.

b) Versuche mit dem Choleravirus (Nr. 139):

1. Versuch: Gewicht der Meerschweinchen 200 g; Dosis 1 Agarkultur; 4 Tiere sterben in 18 Stunden, 2 überleben.
2. Versuch: Gewicht der Tiere 200 g; Dosis 0,7 Agarkultur; 5 Tiere sterben in 16 Stunden, 1 überlebt.
3. Versuch: Durchweg Tiere von 200 g;

Dosis			
Dosis 0,4	Agarkultur;	2 in ca. 24 Std. tot,	
„ 0,2	„	1 „ „ „ „ „	1 überlebt.
„ 0,1	„	1 „ „ „ „ „	1 „
„ 0,07	„	1 „ „ „ „ „	1 „
„ 0,05	„	1 „ „ „ „ „	1 „
„ 0,025	„	1 „ „ „ „ „	

4. Versuch: Alle Tiere 150 g;

Dosis				
Dosis	0,5 Agarkultur;	1 in ca. 24 Std. tot,	1 überlebt.
„	0,4 „	2 „ „ „ „ „	1 „
„	0,2 „	2 „ „ „ „ „	1 „
„	0,1 „	1 „ „ „ „ „	1 „
„	0,05 „	1 „ „ „ „ „	1 „
„	0,025 „	1 „ „ „ „ „	1 „
„	0,01 „	1 „ „ „ „ „	1 „
„	0,005 „		2 „
„	0,001 „		2 „

Die Angaben von Doerr gewinnen noch an Wert durch Berücksichtigung des Sektionsbefundes; dieser zeigt, wie in meinen eigenen Versuchen, keinerlei Regelmässigkeit: Tiere, die an derselben Dosis zu ungefähr derselben Zeit gestorben sind, können ganz entgegengesetzte Befunde darbieten (s. S. 599), z. B. reichliche Phagozytose oder völligen Mangel solcher.

Ausser diesem reinen Infektionsversuche hat **Doerr** auch noch einige Aggressinversuche vorgenommen, die, dank „mehrfacher Rollenbesetzung", oder doch durch Variierung des einen Faktors (der Infektionsdosis), dem Zufall Gelegenheit geben, seinen Einfluss zu zeigen. Wir teilen sie nachstehend mit. Man entnimmt ihnen, dass ein Aggressinversuch nach Bails Voraussicht ausfallen kann — dies trifft für den ersten der Dysenterie- wie der Choleraversuche zu —, dass aber auch das Gegenteil, sowie der Zwischenfall möglich ist.

Drei Aggressinversuche Doerrs mit Dysenterie- und Choleravirus.

	Bakterien allein			Bakterien + Aggressin				Bemerkungen
	Gewicht des Tieres	Bakterien-Dosis	Ausgang des Versuches	Gewicht des Tieres	Bakterien-Dosis	Aggressin-Dosis	Ausgang des Versuches	
	195 g	2/10 Agar-Kult.	überlebt	240 g	2/10 Agar-Kult.	2 cc	† 24 Std.	Versuch mit Dysenterie-virus
	245 g	2/10 „	† 24 Std.	250 g	2/10 Agar-Kult.	2 cc	† 24 „	
	270 g	2/10 „	† 24 Std.	270 g	2/10 Agar Kult.	2 cc	überlebt	
I.		0,01 Ag.-Kult.	überlebt		0,01 Ag.-Kult.	2 cc	† 24 Std.	Versuch mit Choleravirus
		0,001 „	„		0,001 „	2 cc	† 24 „	
		0,0001 „	„		0,0001 „	2 cc	† 24 „	
II.		0,01 „	„		0,01 „	2 cc	† 24 „	
		0,005 „	„		0,005 „	2 cc	† 24 „	
		0,001 „	† 60 Std.		0,001 „	2 cc	† 24 „	

Denkt man sich diese zusammengesetzten Versuche in Bailsche Einzelversuche zerlegt, d. h. fasst man immer nur ein Aggressintier mit seiner Kontrolle zusammen, so ist es ein Leichtes, die Aggressintheorie zu retten: man erklärt einfach, wie es Bail und seine Mitarbeiter oft genug getan, in den Fällen, wo der Aggressinversuch negativ ausfiel, das Aggressin für unwirksam. Angesichts des Gesamtversuches ist dies natürlich unmöglich. Hier zeigt sich in der Annahme einer sehr starken Ungleichheit der Disposition auch gleichschwerer Tiere der einzige Ausweg.

Bail hat diese Ergebnisse von Doerr — eine Stellungnahme meinen Ergebnissen gegenüber war bisher nicht möglich — angezweifelt, mit der Begründung, dass, wenn sie richtig wären, die ganze Immunitätslehre erschüttert würde. Nun, die Immunitätslehre muss sich eben nach den Tatsachen richten, und nicht umgekehrt.

Bail meint, solche Unterschiede kommen höchstens bei vorbehandelten Tieren vor. Doerr bemerkt aber ausdrücklich, dass in seinen Versuchen ausschliesslich frische Tiere verwendet wurden; dasselbe war selbstverständlich auch bei meinen Versuchen der Fall. Die Rasse mag von Bedeutung sein; den allerparadoxesten Ausfall bekam ich aber in einem Teil eines (hier und in meiner Originalarbeit nicht wiedergegebenen) Versuches, wo nur ganz gleichartige Tiere gedient hatten, die sogar derselben Zucht entstammten.

Wenn Doerr unter dem Eindruck dieser Störungen soweit geht, den Wert der Tierversuche überhaupt anzuzweifeln, so glauben wir ihm doch nicht folgen zu müssen. Bei genügender Ausdehnung und Kritik der Versuche dürfte doch ein brauchbares Gesamtresultat zu erhalten sein. Aber, es wird gut sein, aus diesen Befunden zu lernen, dass das Tierexperiment, sowenig, wie eine andere Methode, blind gehandhabt werden kann, und, als Methode, kaum geringere Gefahren birgt, als die berüchtigte „Statistik". —

In diesem Abschnitt war vorwiegend von der Bedeutung der Endotoxine als einem Bestandteil der Bailschen Exsudate die Rede.

Es findet daher hier zweckmässigerweise eine kurze Besprechung zweier Arbeiten eines weiteren Autors ihre Stelle, von **Alfred Wolff**, der den Gedanken an einen Zusammenhang der Endotoxine mit den Erscheinungen, die von Bail im Sinne der Aggressintheorie gedeutet worden sind, zwar nicht wie Doerr und ich, einer experimentellen Prüfung würdigte, aber ihn doch zum Gegenstand theoretischer Erörterungen machte.

Wolff ist seit längerer Zeit bemüht, den Pfeifferschen Endotoxinen grössere Beachtung zu verschaffen.

Der Inhalt seiner „Endotoxinlehre" dürfte mit folgenden Sätzen erschöpft sein: im Innern gewisser Bakterien finden sich Gifte; diese Gifte werden bei der Bakteriolyse im Tierkörper frei; ihnen ist in vielen Fällen der Tod infizierter Tiere zuzuschreiben, ausnahmslos — abgesehen von den Fällen von Ektotoxinbildung — dann, wenn der Tod trotz Vernichtung der Bakterien eintritt; die Bakteriolyse ist also nicht unter allen Umständen heilsam, nämlich dann nicht, wenn sie einsetzt, wo schon so viele Bakterien vorhanden sind, dass die tödliche Menge von Gift aus ihren Leibern gewonnen werden kann; daher ist die Anwendung grosser Dosen lytischen Serums in schweren Fällen von Sepsis kontraindiziert, da sie hier durch Vergiftung den Tod nur beschleunigen kann. Auf den Satz, dass die Endotoxine von den Ektotoxinen (Sekretions-, löslichen Toxinen) durch ihre Unfähigkeit zur Antikörperbildung ausgezeichnet seien, gehen wir erst später ein.

Hier interessiert uns der zweitletzte, der vom bedingten Wert der Bakteriolyse handelt; denn in ihm ist offenbar der Anknüpfungspunkt zu suchen, der Wolff zuerst die Endotoxin- und Aggressintheorie verbinden liess.

Während nämlich für Doerr und mich die Berücksichtigung der Endotoxine zur Ursache einer mehr oder weniger bestimmten Ablehnung der Bailschen Behauptungen geworden ist, sieht Wolff in der Aggressintheorie nicht etwa nur eine Bahnbrecherin seiner eigenen Ideen, was sie ja tatsächlich durch Vermittelung der Untersuchungen von Doerr und mir, freilich sehr wider ihren Willen geworden ist, sondern eine Lehre, „die sich einst mit der Endotoxinlehre als identisch erweisen wird" (Nr. 153).

Den Grund zu dieser Hoffnung aufzuspüren, ist mir, solange mir nur die erste Publikation des Autors bekannt war, nicht gelungen.

Wolff beruft sich eigentlich hauptsächlich darauf, dass auch Bail die Ansicht hege, „dass seine Lehre der Endotoxinlehre ausserordentlich verwandt" sei und zitiert als Beleg, „da sich Bail leider nirgends über die Beziehungen der Aggressintheorie zur Endotoxinlehre ausgelassen hat", aus einem Briefe Bails folgende Stelle: „Die Aggressin- und Endotoxinlehre stimmt in dem allerwichtigsten Punkte überein, der Krankheitsentstehung, d. h. der Vergiftung durch ein Etwas, das an sich verhältnismässig harmlos ist, weil es schwer zur Wirkung kommt, dessen einmalige Einführung aber einen gewissen Zustand hinterlässt, der später eine leichtere Wirkung ermöglicht. Um ein Beispiel zu erwähnen, nehme ich die Bakteriolyse, die stets verhängnisvoll ist, weil sie das Freiwerden des Endotoxins erleichtert. Wir könnten diesem Körperzustande einen Namen geben, denn Immunität, wirkliche Immu-

nität, wie auch Sie betonen, ist das sicher nicht: statt zu immunisieren, machen wir unsere Tiere disponiert."

Man wird zugeben: wenn aus dieser Briefstelle überhaupt eine klare Vorstellung zu gewinnen ist, so kann es nur die Überzeugung sein, dass Bail die Verwandtschaft mit Wolff in der gemeinsamen sehr bedingten Wertschätzung der Bakteriolyse findet. Diese Gemeinschaft besteht ja zweifelsohne; dass aber Wolff deshalb auch am Schluss seiner zweiten Arbeit, eines „zusammenfassenden Referates", also nach Einsicht der ganzen Literatur, „sich der Hoffnung hingeben kann, dass seine Ausführungen dazu beitragen werden, die Aggressinlehre und die Endotoxinlehre zu einem gemeinsamen Ganzen zu vereinen, wenn sie nicht dazu führen, die Endotoxinlehre und Aggressinlehre als identisch erscheinen zu lassen"; dies ist uns nicht verständlich; denn die einfache Überlegung hätte doch zeigen müssen, dass das Verhältnis von Endotoxin- und Aggressintheorie gerade das umgekehrte ist, dass sie sich nicht nur nicht decken, sondern sich ausschliessen; bis jetzt wenigstens — für Doerr und mich gilt dies in gleicher Weise — bedeutete jeder Schritt vorwärts in der Anerkennung der Endotoxinwirkung einen Schritt rückwärts für die Aggressintheorie. Nach unserer Meinung ist eine Teilung in die Herrschaft noch nicht ganz ausgeschlossen; aber das Rivalitätsverhältnis bleibt auf alle Fälle bestehen.

Die zweite Publikation ist deutlicher; aus verschiedenen Stellen scheint mir wenigstens hervorzugehen, dass Wolff die Erscheinungen, die Bail den Aggressinen zuschreibt, auf Rechnung der Endotoxine setzt; so meint Wolff (153b), der „einzige Widerspruch" (zwischen den Tatsachen und seiner eigenen Auffassung) „bestehe darin, dass das aggressinhaltige Exsudat, für sich allein eingespritzt, inoffensiv ist." Und fügt hinzu: „Vorausgesetzt, dass dies für alle Fälle zutreffen sollte, so ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass die in dem Exsudat befindliche Menge von aufgelösten Bakterienleibersubstanzen sich zu dem bei der Bakteriolyse freiwerdenden Bakterienendotoxin hinzuaddiert."

Andere Äusserungen lassen gar keine Zweifel übrig; so folgende: (ebenda, S. 738 f.):

„Was bringen wir denn eigentlich mit dem Aggressin einem Versuchstier bei? Das bakterienfrei gemachte Exsudat eines an einer Infektion zugrunde gegangenen Tieres. Es enthält nach Entfernung der Bakterien in Lösung gegangene Bakterienleiber mit Endotoxinen. Man injiziert also beim Aggressinversuch mit den Infektionserregern zusammen die Stoffe, durch welche sie den Tod des Tieres herbeiführen.

„Diese Auffassung lässt es verständlich erscheinen, dass durch Aggressin die Virulenz der Bakterien gesteigert wird, dass untertödliche Dosen zu tödlichen werden und dass einfach tödliche das Bild der

schweren Infektion geben (zellarmes, bakterienreiches Exsudat). Denn es addiert sich eben das im Aggressinexsudat vorhandene Endotoxin zu dem aus den Bakterien erst freiwerdenden hinzu.

„Das Ergebnis dieser Addition von Endotoxin ist folgendes: es wird früher die Dosis letalis minima an Endotoxin erreicht: untertödliche Dosen werden zu tödlichen."

Hier scheint Wolff ganz auf dem Standpunkt von Doerr und mir zu stehen; wie kann er sich aber zugleich in Übereinstimmung mit Bail fühlen, unter dessen Lehrsätzen der von der Verschiedenheit der Aggressine von den Endotoxinen, wie überhaupt allen bekannten Bakterienprodukten, an erster Stelle steht? Man wird auch fragen: Wie konnte Wolff übersehen, dass ein noch viel grösserer Widerspruch gegen seine Lehre, die als Hauptcharakter der Endotoxine die Unfähigkeit zur Antikörperbildung hinstellt, in der Behauptung Bails liegt, dass die Aggressine in aussergewöhnlicher Weise zur Immunisierung geeignet sind?

Also, noch einmal: die Aggressintheorie hat allerdings die Endotoxine zu erhöhter Geltung gebracht, aber gerade soweit, als sie selbst an Boden verlor. Aggressine und Endotoxine, letztere besonders in der Wolffschen Fassung, sind sich begrifflich fast Zug für Zug entgegengesetzt. Die Aggressine werden von den intakten Bakterien auf der Höhe des Lebens sezerniert, sind ungiftig, erzeugen leicht die echte Immunität; die Endotoxine werden nur durch Zerstörung oder durch Schädigung der Bakterien frei, sind giftig und unfähig, Antikörperbildung anzuregen.

(Dass wir die letzte Behauptung für unrichtig halten, kommt im letzten Kapitel zur Sprache.)

4. Frage: Gibt es andere Erklärungsmöglichkeiten für die Aggressinwirkung?

Ganz ohne Zusammenhang mit den Arbeiten Bails sind in der letzten Zeit eigentümliche Erscheinungen bei Immunitätsstudien beobachtet worden, die zu einer Auseinandersetzung mit den Bailschen Anschauungen führen mussten.

Wir meinen 1. die „antagonistische" Wirkung normaler Sera, von Pfeiffer und Friedberger entdeckt, 2. die „Überempfindlichkeit" nach Injektion bestimmter Stoffe, besonders von v. Pirquet und Schick studiert.

Man muss sich in der Tat fragen:

a) Besteht zwischen den Bailschen „Aggressinen" und den Pfeiffer und Friedbergerschen „bakteriolytischen Antagonisten" ein Zusammenhang?

Nach **Pfeiffer** und **Friedberger** gelingt es, normales Serum „durch Ausfällung mit Cholera- und Typhus-Bakterien derart zu verändern, dass es nach Entfernung der Bakterien die Fähigkeit erworben hat, im Meerschweinchen die Bakteriolyse der Prüfungsdose (eine Öse) der betreffenden vollvirulenten Bakterien (Cholera oder Typhus) selbst bei Anwendung eines mehrfachen Multiplums einer Immunitäts-Einheit des homologen Immunserums zu hemmen, so dass die Versuchstiere durch rapides Fortschreiten der Bakterienvermehrung zugrunde gehen, während die Kontrolltiere nach rascher Auflösung der Bakterien am Leben blieben. So hemmten z. B. in mehreren Versuchen 0,3, ausnahmsweise sogar schon 0,1 normalen, mit Cholera ausgefällten Kaninchenserums nach der Entfernung der Vibrionen die bakteriolytische Wirkung von 2—3 Immunitäts-Einheiten Choleraimmunserums." Diese Wirkung haben selbstverständlich unbehandelte Normalsera nie. Auch im lebenden Tier entwickelt sich diese Eigenschaft nach intravenöser Injektion „massiver" Dosen. Sie ist streng spezifisch (nur was das Bakterium, nicht, was das Versuchstier anbelangt). Sie schwindet nach Erwärmen des Serums auf 55—60°. (Dieser Punkt wird erst in der zweiten Publikation festgestellt.) Sie kommt auch gegenüber Anti-Immunkörpern zur Geltung. Sie verläuft nicht entsprechend dem Gesetz der Multipla. Zur Vorbehandlung genügen auch tote Bakterien, selbst wenn sie hohen Temperaturen (bis zur Siedehitze) ausgesetzt waren. Auch inaktiviertes Serum wird durch die Behandlung mit Bakterien hemmend. Der Zusatz von frischem Peritonealexsudat, in dem grosse Mengen von Bakterien in vivo aufgelöst werden, ist nicht imstande, normalem Serum die Fähigkeit der Hemmung zu verleihen.

Die Haupteigenschaft, nämlich die Fähigkeit zur Infektionsbeförderung haben diese vorbehandelten Normalsera in der Tat mit den Aggressinen gemein.

Bail hat nach der ersten flüchtigen Bekanntschaft mit dem neuen Phänomen auch an einen Zusammenhang mit der Aggressinwirkung gedacht (Nr. 97, Nachtrag), in einer späteren Auseinandersetzung mit Pfeiffer und Friedberger diesen Zusammenhang aber auf Grund eingehenden Studiums bestritten (Nr. 98). Noch später ist er aber wieder auf ihn zurückgekommen, wie wir gleich sehen werden:

Versuche, wie die von Pfeiffer und Friedberger, hatten wir schon bei Wassermann und Citron gefunden. Freilich ist nur die Verwendung von Serum, das mit Bakterien vorbehandelt ist, hier wie dort dieselbe; der Ausgangspunkt dagegen war ein ganz anderer, ebenso wie die Deutung sich anders gestaltete. Die ersteren Autoren hatten die Experimente im Verfolg der Ehrlichschen Gedanken angestellt, letztere zur Kritik der Aggressintheorie. Wassermann und Citron

haben damals ferner ohne weiteres geschlossen, dass die Wirkung der vorbehandelten Sera freien Rezeptoren zuzuschreiben sei. Pfeiffer und Friedberger, die diese Sera genauer untersuchten, behaupten dagegen, dass die freien Rezeptoren hier nicht in Betracht kommen können. Sie glauben aber auch nicht, dass es sich um Aggressine handle. Ihre Argumente lernt der Leser zugleich mit den Gegenargumenten Bails in folgendem Zitate kennen, das über Bails schliessliche Stellungnahme orientieren soll (Nr. 95):

„Obwohl nun in Übereinstimmung mit Pfeiffer und Friedberger die Identität der natürlichen Aggressine mit den antagonistischen Seren bereits in einer früheren Arbeit verneint wurde, bestärken die von Pfeiffer und Friedberger neu mitgeteilten Versuche doch auch die daselbst geäusserte Ansicht, dass zwischen den beiden Phänomenen ein gewisser Zusammenhang bestehen müsse. So sind die antagonistischen Sera für Typhus und Cholera bei 65° zerstörbar, die natürlichen Aggressine dieser beiden Bakterien ebenfalls; Pfeiffer und Friedberger führen gegen die Identität ihrer Stoffe mit Aggressinen an, dass Sera verschiedener Individuen nach Ausfällung mit Bakterien verschiedenen Hemmungswert zeigen, ohne zu bedenken, dass das die auffallendste Analogie mit der Schwierigkeit bildet, von der gleichen Tierart (Meerschweinchen) mit dem gleichen Cholera- und Dysenteriestamm jedesmal wirksames natürliches Aggressin zu erhalten. Grosse Versuchsreihen wurden zur Beseitigung dieser Schwierigkeit angestellt. Dazu kommt, dass Pfeiffer und Friedberger noch eine weitere Differenz zwischen ihren Seren und den Aggressinen beseitigt haben. Natürliches Choleraaggressin, vom infizierten Meerschweinchen gewonnen, wirkt auch in diesem Tiere; nach der ersten Mitteilung über antagonistische Sera sollte aber ein mit Cholera ausgefälltes Meerschweinchenserum in diesem Tiere die Vibriolyse nicht behindern. Indem solche Versuche den genannten Autoren jetzt gelungen sind, fällt ein neuer Unterschied zwischen Aggressin und Hemmungsserum weg.

„Auch das, was sonst Pfeiffer und Friedberger gegen die Gleichstellung von Aggressin mit ihren Seris einwenden, erscheint nicht stichhaltig. Wenn sie annehmen, dass eine virulente Kultur von Cholera bessere Hemmungssera liefern müsste, als eine avirulente, so beruht dies auf der missverständlichen Gleichsetzung von Virulenz und Aggressinproduktion. Kikuchi hat mit fast ganz avirulenten Dysenteriebazillen wirksames Aggressin erhalten können, Bacillus subtilis, dem man gewiss eine besondere Virulenz nicht zusprechen wird, erwies sich in den Versuchen von Weil als sehr starker Aggressinproduzent. Die Behauptung Pfeiffers und Friedbergers, dass mit der Annahme von Aggressinbildung zur Erklärung der Hemmungswirkung ausgefällter Sera die

Tatsache unvereinbar wäre, dass die Menge der zur Ausfällung verwendeten Bakterien keinen Einfluss auf die Stärke der Hemmung habe, ist nicht recht verständlich. Wenn die Aggressinbildung, wie Pfeiffer und Friedberger kurz zuvor sagen, eine vitale Funktion (eine Sekretion) wäre, so müsste sie wie jede andere durch Anhäufung allzuvieler Individuen in dem gleichen Flüssigkeitsquantum eher eine Behinderung als eine Begünstigung erfahren. Handelt es sich um Abgabe von Leibessubstanz, so ist es sehr begreiflich, dass eine bestimmte Menge Flüssigkeit nicht unbegrenzt viel gelöste Stoffe aufnehmen kann. . . .

„Die obenerwähnten Momente sind angeführt worden, um zu erklären, warum ein Zusammenhang der natürlichen Aggressine mit den ausgefällten Seren von Pfeiffer und Friedberger nicht von der Hand zu weisen ist. Die künstlichen Aggressine Wassermanns und Citrons müssen dann, besonders wenn Serum als Extraktionsmittel verwendet wurde, von ähnlichen Gesichtspunkten aus betrachtet werden."

„Zusammenhang ist aber nicht Identität, und es muss nunmehr aufs genaueste untersucht werden, welche Unterschiede zwischen den natürlichen Aggressinen und den Versuchsflüssigkeiten von Pfeiffer und Friedberger und von Wassermann und Citron bestehen, ob die Erklärung, welche namentlich die letztgenannten Autoren für die Wirkungsweise ihrer mit den natürlichen identifizierten künstlichen Aggressine geben, zutreffen kann und schliesslich, wie die unleugbaren Übereinstimmungen all dieser Flüssigkeiten in einem oder einigen Punkten zu deuten wären. Denn es ist von grossem Interesse, zu sehen, welche verschiedene Deutung allein die infektionsbefördernde Wirkung von Flüssigkeiten erhalten kann."

Wir anerkennen die Argumente, durch die Bail die Bedenken Pfeiffers und Friedbergers zu entkräften sucht, gerne, mit Ausnahme von einem. Dass nämlich die hemmende Fähigkeit gerade so gut durch völlig avirulente wie durch vollvirulente Keime zu erreichen ist, diese Tatsache wird durch Kikuchis Erfahrungen bei Dysenterie, Weils Beobachtung beim Heubacillus nicht ihres Widerspruches zur Aggressintheorie entkräftet; sie bildet vielmehr mit diesen Erfahrungen und Beobachtungen zusammen einen bisher unerschütterten Einwand gegen diese Theorie. Was Bail, hier nicht zum erstenmal, über missverständliche Gleichsetzung von Virulenz und Aggressinproduktion sagt, fand früher seine Erledigung.

Man könnte hier, wie angesichts der Erhebungen Kikuchis und Weils, vielleicht auf den ersten Eindruck hin, auch an Endotoxine denken.

Mit diesem Gedanken würde gut im Einklang stehen, was vom Standpunkt Bails aus nicht oder nur gezwungen erklärt werden kann,

dass hochvirulente und avirulente Bakterien zur Erzeugung von Hemmungsserum geeignet sind, desgleichen dass das Hinausgehen über eine bestimmte Bakterienmenge den Effekt nicht mehr steigert (da es sich ja um Gifte handelt, die erst durch Bakteriolyse frei werden, und diese Bakteriolyse naturgemäss eine beschränkte ist).

Dagegen lässt sich nicht mit ihm vereinen, 1. dass nach Pfeiffer und Friedberger das inaktivierte, seiner lytischen Fähigkeit beraubte Serum, den gleichen Dienst tun soll wie das aktive (während diese Tatsache für Bail keine wesentliche Schwierigkeit bedeutet), 2. dass, nach denselben Autoren, Exsudate mit reichlich gelösten Bakterienleibern ein Immunserum nicht sollen hemmen können (letztere Behauptung ist angesichts der zahlreichen Aggressinversuche unverständlich).

Von einem befriedigenden Ergebnis kann also auch hier noch nicht die Rede sein.

Es bleibt die Frage:

b) Steht die Tatsache der Überempfindlichkeit mit dem Aggressin in Zusammenhang?

v. Pirquet und **Schick** (Nr. 148) sind beim Studium der sog. Serumkrankheit, d. h. des Symptomenkomplexes, der nach Einverleibung artfremden Serums eintritt oder doch eintreten kann, zu theoretisch bedeutungsvollen Erkenntnissen gelangt, die sich in Kürze etwa folgendermassen darstellen lassen.

Die Einverleibung grösserer Dosen artfremden Serums hat zunächst keinerlei Störung im Gefolge; erst nach mehreren (10—12) Tagen, der Inkubationszeit, tritt die Serumkrankheit auf (mit Exanthemen, Fieber, Drüsenschwellung etc.)

Wird eine zweite Injektion noch innerhalb der Inkubationszeit vorgenommen, so fällt ihre Wirkung mit der der ersten zusammen.

Erfolgt die Rëinjektion dagegen, nachdem die Serumkrankheit überstanden, so kommt es zu sofortiger Reaktion, wenn das Intervall zwischen beiden Injektionen nicht allzugross ist (nicht mehr als 12 Tage bis mehrere Monate beträgt); sind seit der Erstinjektion ein bis mehrere Jahre verflossen, so erweist sich wenigstens die Inkubationszeit verkürzt, es kommt zur beschleunigten Reaktion.

Die Reaktion ist aber bei Rëinjektionen nicht nur eine raschere, sondern auch eine stärkere, bezw. es genügen viel kleinere Dosen, um eine Reaktion hervorzurufen, d. h. es besteht Überempfindlichkeit. („Während nach einer ersten Injektion von 1 ccm Pferdeserum fast nie Krankheitserscheinungen auftreten und selbst nach 200 ccm nicht bei allen Individuen, zeigen sich bei Rëinjektion

von 1 ccm nach entsprechender Vorbehandlung fast immer lokale, manchmal auch allgemeine Reizerscheinungen").

Diese Veränderungen werden nun gewissen Antikörpern zugeschrieben. Dass Antikörper nach Seruminjektionen überhaupt auftreten, ist mit Hilfe der Präzipitinreaktion sicher nachzuweisen. Doch sind nach der Meinung der Verfasser nicht die Präzipitine das Entscheidende, sondern andere noch unbekannte Antikörper. Das Zusammentreten dieser Antikörper mit ihrem Antigen hat eine Reaktion zur Folge, die sich eben als Serumkrankheit äussert. Im Gefolge der Erstinjektion treten die Antikörper nach Massgabe ihrer Entstehung nur sehr langsam in Aktion. Bei Rëinjektion sind sie schon vorhanden, daher sofortige Reaktion. Die späteren Reaktionen sind rascher, aber kürzer und schädigen den Organismus weniger; es besteht ein gewisser Grad von Immunität.

Diese Vorstellungsweise ist noch keineswegs in allen Punkten abgeklärt; ein Operieren mit ihr mag deshalb etwas gewagt erscheinen.

Aber, sehen wir von apriorischen Bedenken einmal ab, wo finden wir dann den Anknüpfungspunkt mit den Anschauungen Bails?

v. Pirquet und Schick glauben ihn in den Tuberkulosestudien Bails zu finden (Nr. 147).

Dass gerade die Verhältnisse bei Tuberkulose mit der Aggressintheorie nur sehr gezwungen in Einklang zu bringen sind, haben wir oben gesehen. v. Pirquet und Schick meinen nun, dass die „aggressive" Eigenschaft der Exsudate überempfindlicher Meerschweinchen viel ungezwungener auf ihre Antikörper zurückzuführen seien: diese Antikörper treten mit dem Antigen der eingespritzten Bakterien zusammen und erzeugen dabei die tödliche Vergiftung, die analog der meist nicht tödlichen Serumkrankheit wäre. Diese Auffassung ist sicher möglich, aber nur für Tuberkulose, bei der ja die Verhältnisse ganz besondere sind. Wie man sich in den typischen Fällen, für die Erreger akuter Infektionserreger, eine analoge Erklärung bilden soll, vermögen wir uns nicht auszumalen. Wir stimmen hierin mit Bail vollkommen überein. Die Anwendbarkeit der v. Pirquet und Schickschen Anschauungsweise auf die Verhältnisse bei Tuberkulose zu diskutieren, wird man zweckmässigerweise aufschieben, bis man über die Aggressinfrage bei einfacheren Verhältnissen ins Klare gekommen ist.

Wir erwähnen hier nur noch ganz kurz, dass **Alfred Wolff** (Nr. 153a) einen beachtenswerten Versuch gemacht hat, die Tatsachen, auf die v. Pirquet und Schick sich berufen, dem Verständnis näher zu bringen, indem er sie seiner von Pfeiffer übernommenen, aber selbständig ausgebauten „Endotoxintheorie", von der ja schon oben die Rede war, subsummierte. Er meint: Wie nach der Injektion von Bakterien, so entstehen

auch nach Injektion von nichtorganisierter organischer Substanz, wie Serumeiweiss etc. lytische Antikörper; diese nichtorganisierten organischen Substanzen haben nämlich, wie die Bakterien, nur nicht, wie bei diesen, grob morphologisch geschieden, eine „Hülle“ und einen „Kern“; der Kern ist wie bei den Bakterien (Endotoxine!) giftig; seine Giftigkeit wird aber erst offenbar, wenn die Hülle gelöst wird; dies geschieht unter dem Einfluss der lytischen Antikörper; diese treten nach der Erstinjektion erst allmählich auf (für Bakterien sind sie ja vielfach schon normalerweise vorhanden); daher die späte und ziemlich langdauernde erste Reaktion, die hier als Vergiftung durch die freigewordenen Kernsubstanzen, nicht durch ein kaum vorstellbares giftiges Produkt von Antigen und Antikörper erscheint. Bei Rëinjektionen trifft das Serumeiweiss etc. auf grosse Mengen vorgebildeten Antikörpers, es kommt zu sofortiger oder doch beschleunigter Lösung und zu rascherer Befreiung des giftigen Kerns und stärkerer Wirkung („sofortige und beschleunigte Reaktion“) von v. Pirquet und Schick und Überempfindlichkeit. Wie bei bakteriellen Infektionen kann der lytische Antikörper zum Verhängnis werden, indem er den Giftgehalt einer Antigenmenge, der bei sukzessiver Lösung vom Körper überwunden würde, auf einen Schlag frei werden und zur Wirkung kommen lässt.

Gerade die Tuberkuloseversuche Bails liessen sich vom Standpunkte Wolffs aus sehr schön erklären, denn dieser setzt die gesteigerte Bakteriolyse voraus, durch deren Annahme, wie wir sahen, die Erklärung Bails ebenso, wie durch die Annahme von Eigengift im Exsudat, auf ungezwungene Weise umgangen werden kann.

5. Frage: Stimmt das Verhalten der Leukozyten mit den Behauptungen der Aggressintheorie überein?

Mit der infektionsbefördernden und immunisierenden Wirkung ist das Wesen des Aggressins nicht erschöpft: dem Aggressin ist ausser diesen Fähigkeiten eine ganz bestimmte Beziehung zu den Leukozyten eigentümlich. Ja, der ursprüngliche, der Grundbegriff des Aggressins ist, wie aus unseren historischen Darlegungen hervorgeht, der einer **antileukozytären Substanz:** Aggresine sind Stoffe (bezw. „materialisierte Eigenschaften“), die die Schutzkräfte des Körpers vom Ort der Infektion fernhalten, und unter diesen Schutzkräften spielen die Leukozyten, und zwar als Phagozyten, mindestens die bedeutendste, wenn nicht die ausschliessliche Rolle. Diese Anschauung finden wir in allen früheren Arbeiten Bails. Erst auf Grund dieser Ergänzung durch die Phagozytentheorie Metschnikoffs konnte Bail seiner Theorie das Verdienst zuschreiben, einen klaren Begriff der Infektiosität geschaffen zu haben; ohne sie würde sich Bails Werk darauf beschränken, als

Ursache der „Überwindung der Schutzkräfte", die ja selbstverständlich von jedermann vorausgesetzt wird, ein **Sekretionsprodukt** der Bakterien angenommen zu haben, wie es schon Kruse, aber unter Ausbau dieser Annahme zu einer Theorie der bakteriolytischen Immunität getan.

Die Aggressintheorie ist also eine Tochter der Phagozytentheorie.

Das Verhältnis der Aggressine zu den Leuko- bezw. Phagozyten ist daher noch näher zu betrachten. Dieses Verhältnis muss im ersten wie im zweiten Grundversuch zum Ausdruck kommen; im ersten muss es akzentuiert erscheinen, im zweiten unterdrückt. Es ist gar kein Zweifel möglich, dass Bail sich dies Verhältnis zunächst als negative Chemotaxis dachte. Man lese zunächst die Zitate aus den Milzbrandstudien nach, wo die Aggressintheorie sich langsam aus dem Meer der Tatsachen herauszuheben beginnt. Durchaus eindeutig ist auch folgende Stelle aus der zweiten Tuberkulosestudie (Nr. 108), die Anfang März 1905 erschien (S. 7): „Die einzige sichtbare Wirkung des Choleraaggressins besteht darin, dass es die Leukozyten von dem Infektionsort dauernd oder doch für längere Zeit fernhält." Die Erfahrungen beim Studium der Tuberkulose schienen hiermit ganz im Einklang (S. 16): „Hier wie dort tritt als auffälligstes Moment die Leukozytenabhaltung oder mindestens die Verzögerung des Zellzutrittes bei Anwendung von Aggressin an Bazillen hervor."

In der grossen Typhus-Cholera-Studie (Nr. 97), die auch Anfang desselben Jahres erschien, wird diese Auffassung noch festgehalten, doch schon die Möglichkeit einer Modifikation vorausgesehen (S. 359): „Bei den Aggressintieren blieb das reichliche Zuströmen der Zellen" (scil. Phagozyten) „. . . ganz aus, oder es verspätete sich beträchtlich, oder es war der Zahl der Leukozyten nach gering. Bei Typhus lässt sich im wesentlichen zwar ähnliches verfolgen, doch liegen die Verhältnisse . . . verwickelter." (Diese Bemerkungen beziehen sich nicht auf reine Aggressinversuche, sondern auf Versuche, in denen neben Aggressin bakteriolytisches Serum injiziert wurde; auf die Bedeutung dieses Umstandes kommen wir zurück). Der unverkennbare Rückzug Bails beginnt in den „Untersuchungen über die Aggressivität des Choleravibrio" (Nr. 98, S. 307); dort wird zwar noch die „negative Chemotaxis" „als die vermutlich wichtigste Eigenschaft der Aggressine" hingestellt." In einer Anmerkung steht aber zu lesen, dass „aggressive Flüssigkeiten allein nicht stark negativ chemotaktisch wirken". Genauere Studien bei Typhus und Tuberkulose werden in Aussicht gestellt. Von hier ab wird immer wiederholt, dass die Aggressine nur in Verbindung mit den Bakterien die besagte Wirkung haben. Diese Tatsache erklärt sich Bail aber nicht etwa durch Superposition der Aggressinwirkung

der aggressiven Flüssigkeit und der Bakterien, er scheint vielmehr geneigt, aus der Wechselwirkung dieser beiden Faktoren erst die wirksame Substanz entstehen zu lassen. Das Dunkel, das sich hiermit wieder auf die Verhältnisse senkt, die durch die ursprüngliche Auffassung tatsächlich in helles Licht gerückt erschienen, verdichtet sich noch im weiteren Verlauf, insbesondere in dem einzigen Versuch, der Frage experimentell auf den Leib zu rücken; wir meinen Weils zweite Untersuchung über den Heubacillus (S. 920 f.).

Zunächst ergab es sich bei den Streptokokkenstudien Weils, dass trotz starker Aggressivität des infizierenden Bakteriums die Leukozyten in recht beträchtlicher Menge zum Infektionsort strömen können, dass also schon beim einfachen Infektionsversuch die Verhältnisse der Voraussetzungen der Theorie nicht immer entsprechen.

Durch Versuche in vitro wurde dann durch Weil gezeigt, dass das Aggressin nicht bloss durch Fernhaltung der Leukozyten wirkt; bringt man nämlich in vitro Leukozyten und Bakterien in engste Nachbarschaft, so verhütet der Aggressinzusatz die Phagozytose, nach Weil, indem es „mit den Bazillen zusammen eine Schädigung der Leukozyten bedingt, deren Endeffekt die Auflösung derselben ist“, also wieder: „mit den Bakterien zusammen“; diese Wirkung soll spezifisch sein.

Eine neue Überraschung bringt die Weilsche Untersuchung insofern, als ihr zufolge auch tote Bakterien mit dem Aggressin zusammen wie die lebenden wirken, dass also zur Ergänzung des Aggressins auch, mit Weils eigenem Ausdruck „Bakteriensubstanz“ genügt, und zwar in vivo wie in vitro (ersteres geht z. B. schon aus dem sterilen Choleratod beim Aggressintier hervor).

Kann nun die Bailsche Schule wirklich glauben, dass in ihren Aggressinen die „Bakteriensubstanzen“ fehlen? Mochte sie es anfangs können, angesichts der Feststellungen von Citron, Doerr und mir, die S. 929 ff. und S. 932 ff. besprochen sind, kann sie es nicht mehr. Nach diesen sind in den Bailschen Exsudaten Rezeptoren und Endotoxine in beträchtlicher Menge vorhanden.

Auf diese Substanzen haben nun die genannten Autoren auch die negative Chemotaxis zurückgeführt, und zwar Doerr und ich im wesentlichen auf die Endotoxine; uns hat sich Wolff angeschlossen; Citron hat sich in dieser Frage nicht ganz klar ausgesprochen.

Als erster hat sich zur Frage **Citron** geäussert; er sagt Nr. 133, S. 232: „Was endlich die von Bail betonte Änderung des Infektionsverlaufes bei gleichzeitiger Injektion von Kultur und Aggressin und das Verhalten der Leukozyten dabei betrifft, so können die künstlichen Aggressine die gleiche Eigenschaft der „negativen Chemotaxis“ entfalten.

Wir haben die Erscheinung der Verzögerung des Zellzuflusses, der Behinderung der Phagozytose und der dadurch bewirkten Erleichterung der Vergiftung durch die Bakterien auch beobachtet, ohne jedoch darin die wichtigste Eigenschaft der Aggressine erblicken zu können, wie es Bail tat. Der wässerige Meningokokkenextrakt, dessen Aggressivität ausserordentlich gering ist, zeigt die oben beschriebene Änderung des Infektionsverlaufes ziemlich regelmässig und recht charakteristisch.

„Ein Einfluss der Leukozytenbehinderung auf den Verlauf und die Schwere der Infektion soll nicht in Abrede gestellt werden; berücksichtigt man aber den Umstand, dass der Meningokokkenextrakt nur ausserordentlich wenig aggressiv ist, dass er hier z. B. die Dosis letalis von 2 Ösen nur auf $1^1/_2$ Ösen herabzudrücken vermag, so kann angesichts der starken Hemmung der Phagozytose, die wir gleichzeitig finden, keine rechte quantitative Beziehung zwischen der Stärke der Aggressivität und der „negativen Chemotaxis" gefunden werden."

Doerr äussert sich folgendermassen (Nr. 137, S. 4 des Sonderdrucks):

„Es soll ja nicht völlig in Abrede gestellt werden, dass sterile Exsudate neben ihrer Toxizität auch negativ chemotaktisch auf Leukozyten wirken, obwohl wir in etwa der Hälfte der Versuche mit homologen sterilen Peritonealexsudaten nichts derartiges sahen. Diese leukotaktische Wirkung ist aber für die Exsudate nicht charakteristisch; wir trafen sie ebensooft bei Bakterienextrakten (Wassermann und Citron), bei abgetöteten Bakterienleibern, bei Toxinen (der Diphtherie und Cholera), endlich bei Substanzen nicht bakterieller Provenienz (Toluol, dünnen Formolseifenlösungen) u. dergl. Beobachtet man im Versuch tatsächlich ein Fernbleiben der Leukozyten von der Infektionsstelle, so kann dieser Umstand vielleicht die Vermehrung der Bakterien begünstigen, lässt aber gewiss nicht den Schluss zu, dass in den Exsudaten besondere spezifische infektionsbefördernde Stoffe vorhanden seien. Auch besteht kein Parallelismus zwischen der Stärke der Aggressivität und der Behinderung des Leukozytenzuflusses, wie auch Citron bei seinen Versuchen mit Meningokokkenextrakten fand, die stark chemotaktisch, aber nur wenig aggressiv wirken."

Bemerkenswert ist auch eine Stelle in Nr. III; daselbst, auf S. 503, sagt Doerr, in der Epikrise der grossen Versuche, die der Bestimmung der individuellen Resistenz dienten (wo also Bakterien allein injiziert wurden): „Auch das Verhalten der Phagozyten variiert und hängt von der verwendeten Vibrionenmenge nicht ab. Erst in den kleinsten Dosen treffen wir meist das Bild einer leichten Infektion mit ausgeprägter Phagozytose". Leider erhält man hier keinen Aufschluss über das Verhältnis des Phagozytosebefundes zum klinischen Verlauf.

Auch mir (**Sauerbeck**) ist es nicht gelungen, den von Bail behaupteten Parallelismus nachzuweisen. Ich habe in meiner Originalarbeit das Verhalten der Phagozyten für den einen der grossen vergleichenden Versuche graphisch dargestellt (Tafel, Kurvenbild III). Im ganzen sind desto weniger Leukozyten zu finden, je rascher der Tod eintrat; von Bedeutung ist allerdings auch die Bakterienart, aber nicht in dem Sinn, dass ausgesprochen aggressive Bakterien stark, wenig aggressive schwach chemotaktisch wirkten; in meinen Untersuchungen war es eher umgekehrt: die Choleratiere, auch solche ohne Aggressin, weisen oft ein völlig klares Exsudat auf, während dies beim Streptococcus nie der Fall war; es war also ein Parallelismus nicht zwischen Aggressivität, sondern zwischen Endotoxizität und Zellarmut der Exsudate festzustellen. Eine Allgemeingültigkeit dieses Gesetzes behaupte ich natürlich nicht, ich bin mir sehr wohl bewusst, dass auch aggressive Bakterien zellarme Exsudate, besonders im Unterhautbindegewebe bilden können, z. B. Milzbrand. Beim Streptococcus scheint es absolut zu gelten. Man erinnert sich aber, dass einer der eifrigsten Verfechter der Aggressintehorie, Weil, gerade bei Streptokokken am Bailschen Dogma irre geworden ist (vergl. auch Bordet, Nr. 2). Soviel zeigt jedenfalls mein Befund, dass allgemeingültige Schlüsse in apodiktischer Form nicht aus Einzelbeobachtungen gezogen werden dürfen. Es ist sonderbar, dass Bail aus der Geschichte der Lehre von der bakteriolytischen Immunität in dieser Hinsicht so wenig gelernt hat (vergl. S. 1013).

Wolff endlich zweifelt ebenfalls nicht daran, dass das Verhalten der Leukozyten durch die Endotoxine sehr wohl bedingt sein kann.

„Den Leukozyten gegenüber" — sagt er, Nr. 153b, S. 739 — „wird sehr bald der Konzentrationsgehalt an Endotoxinen erreicht, der negativ chemotaktisch wirkt. Es steht dies in vollkommener Übereinstimmung mit meinen früheren Versuchen, die gezeigt haben, dass geringe Mengen gelöster Bakteriensubstanz auf Leukozyten positiv chemotaktisch, grössere Mengen aber negativ chemotaktisch wirken. Dem entspricht auch die Bailsche Beobachtung, dass das Aggressin an sich nicht negativ chemotaktisch wirkt, sondern nur in Verbindung mit den injizierten Bakterien. Diese Addition klärt zwanglos das Paradoxon auf, dass zwei an sich positiv chemotaktische Substanzen zusammen injiziert negativ chemotaktisch wirken."

„Auch die Beobachtung Bails, dass die Aggressivkraft von Exsudaten aufgehoben wird, wenn man sie mit lebenden Leukozyten versetzt, findet in früheren Mitteilungen von mir über die oxydative Zerstörung von Endotoxinen durch Leukozyten ihre Erklärung" (Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 17—20, S.-A. S. 36/37). Dass auch die Bailsche Schule

die Fähigkeit der Leukozyten zur Giftzerstörung erwiesen hat, wurde oben gezeigt (S. 881 und 907).

Man sieht: auch das Verhalten der Leukozyten entspricht nicht durchweg den Voraussetzungen Bails; es ist ausserdem gerade so gut auf Endotoxine (vielleicht hier oder dort auch auf Sekretionstoxine) zurückzuführen, wie auf Aggressin.

Das Verhalten der Phagozyten bei der Aggressin-Immunität kommt im folgenden Abschnitt zur Besprechung.

Anhang.

Wir schliessen die Besprechung einer Arbeit hier an, von der nicht leicht zu entscheiden ist, ob man sie als Bestätigung der Aggressintheorie auffassen soll oder als das Gegenteil.

Levy und **Fornet** (142) haben Untersuchungen über filtriertes Typhus- und Paratyphus-Aggressin angestellt. Diese Aggressine wirkten infektionsbefördernd, waren nicht wesentlich giftig (die Infektionsbeförderung war schon mit 2—5 ccm zu erreichen, während noch mit 20 ccm keine Vergiftung zu erzielen war), sie hielten die Leukozyten ab, hemmten die Phagozytose in vitro (auch wenn Leukozyten und Bakterien mit [wohl bakteriolytischem] Immunserum behandelt waren), erzeugten eine nicht bakterizide Immunität (gegen die zwanzigfache tödliche Dose); doch gaben sie auch Präzipitinreaktion.

Aber dies alles war nicht nur mit Bailschem Aggressin, sondern auch, wennschon etwas weniger ausgesprochen, mit vierundzwanzigstündigen Bouillonkulturen zu erhalten.

Eine eingehende Diskussion fehlt; die Autoren schliessen mit der Bemerkung: ob es sich um echte Toxine oder Zerfallsprodukte der Bakterien handle, bleibe unentschieden; die Frage sei aber auch nicht von Wichtigkeit; denn im Grunde liege hier doch „bloss ein Streit um Worte“ vor. Zu dieser Behauptung nimmt das Schlusswort dieses Kapitels Stellung; hier sei nur gesagt, dass wir in dieser Behauptung eine gänzliche Verkennung des Aggressinproblems sehen.

b) Der II. Bailsche Grundversuch: Die Aggressin-Immunität.

Den zweiten Beweis seiner Theorie sieht Bail in der Möglichkeit, auf Grund seiner theoretischen Voraussetzungen eine neue Art von Immunität zu erzeugen, die nur durch die Aggressintheorie zu erklären sei.

Nun ist allerdings durch die Ausführungen des vorigen Abschnittes gezeigt, dass der vermeintliche erste Beweis mindestens zum guten Teil auf Missdeutung infolge falscher Prämissen beruht. Trotzdem

dürften die wirklich überraschenden Immunisierungserfolge gerade gegenüber Krankheiten, die bisher den therapeutischen Bestrebungen starken Widerstand entgegengesetzt hatten, wie Milzbrand, Hühnercholera, ein Eingehen auf die „Aggressin-Immunität“ gerechtfertigt erscheinen lassen.

Dass mit den Exsudaten, in denen die Aggressine vermutet werden, überhaupt Immunität erreicht wird, beweist natürlich für die Aggressintheorie nichts, nachdem gezeigt ist, dass in diesen Exsudaten die Körper vorhanden sind, die die bakterizide Immunität auslösen, dass ferner auch Toxine bezw. Endotoxine in ihnen sich finden, dass dagegen keine sicheren Anhaltspunkte für das Vorhandensein von Aggressinen in diesen Exsudaten durch den ersten Grundversuch gewonnen worden sind.

Zuerst wäre der Nachweis zu liefern, dass die erreichte Immunität weder bakterizid, noch antitoxisch sei, dann aber wäre zu zeigen, dass diese Immunität tatsächlich die Eigenschaft hat, die man nach der Aggressin-Theorie von ihr erwarten muss.

Die Einzelbesprechung der Arbeiten von Bail und seinen Mitarbeitern hat uns erkennen lassen, dass von diesen drei Beweisen höchstens der erste als erbracht gelten kann, insofern, als im immunen Tier die Bakterien sich sehr wohl, unter Umständen monatelang, halten und auch auffallend stark vermehren können.

Wir haben schon darauf aufmerksam gemacht, dass diese Tatsache der Bakterienwucherung im immunisierten Tier ebenso entschieden gegen die Aggressintheorie wie gegen die Theorie der bakteriolytischen Immunität spricht.

Wir betonen nochmals: wenn die Aggressine dadurch charakterisiert sind, dass sie den Bakterien das Wachstum ermöglichen, und zwar durch Behinderung der Phagozytose, so muss die antiaggressive Immunität unbedingt zwei Eigenschaften haben:

1. Das Wachstum der Bakterien muss unterbleiben;
2. die Unterdrückung des Wachstums muss durch Phagozyten zustande kommen.

Bails Schule hat bisher die Immunität gegen vier sehr stark aggressive Bakterien genauer untersucht, gegen Milzbrand, Hühnercholera, Schweineseuche, Streptokokken (vergl. S. 817 ff., 892 ff., 911, 915); und überall trat der Widerspruch mit der Theorie zutage: die Bakterienvermehrung war durchaus nicht immer behindert, und Phagozytose ist gerade in den Fällen, wo die antiaggressive Immunität in reinster Form zu erwarten war, bei Hühnercholera, überhaupt „nie“ gesehen worden (s. S. 898) (die Bakterienvermehrung zeigte sogar oft gegenüber der beim

empfindlichen Tier gar keinen Unterschied; nur die enorme Überschwemmung, die sonst vor dem Tode auftritt, blieb aus).

Man wird sich füglich wundern, dass angesichts solcher Tatsachen die Bailsche Schule sich noch auf die Exsudatimmunität als eine antiaggressive berufen kann.

Man findet die Erklärung einzig in der vollständigen Vernachlässigung des Gedankens an die antitoxische Immunität, in dem immer wiederkehrenden Trugschluss: eine Immunität, die nicht bakteriolytisch ist, kann nur antiaggressiv sein.

Von den Kritikern der Aggressintheorie hat sich eingehender nur Citron mit der Immunität befasst; er versuchte, mit den Bakterienextrakten, die im I. Grundversuch sich den Bailschen Exsudaten ebenbürtig erwiesen hatten, die Immunisierung und kündigte auch bald Erfolge an, und zwar für Infektionen, bei denen bisher allein Bails Methode ein positives Ergebnisse gehabt hatte. Diese Ankündigung wurde zunächst von seiten der Bailschen Schule angezweifelt; nun war gegenüber den ersten Ankündigungen von Wassermann und Citron ein Zweifel vielleicht erlaubt; aber er dürfte es doch kaum mehr sein angesichts der Tatsachen, die Citron nach kurzem bekannt gemacht hat.

Weil nennt unter den Krankheiten, gegen die nur eine „Aggressinimmunität" zu erzielen sein soll, die Schweineseuche.

Citron hat nun bei **Schweineseuche** mit der Methode, der Weil so wenig zutraut, nachstehende Erfolge erzielt (Nr. 134):

Mit Bailschem Aggressin, d. h. mit sterilisiertem Exsudat erhielt Citron eine sichere Immunität gegen $^1/_{10}$ Öse, das ist das Tausendfache der tödlichen Dosis (nach einer ersten Infektion mit $^1/_{10}$ Öse wurde auch eine ganze Öse ertragen); ob 1 Öse auch bei Erstinfektion ertragen wird, ist aus den Versuchen nicht zu entnehmen.

Auch Meerschweinchen liessen sich mit Bailschem Aggressin immunisieren. Die Prüfung wurde nur mit der einfachen und der doppelten Dosis letalis minima (die $^1/_{10}$ Öse subkutan betrug) vorgenommen mit gleichmässig günstigem Ergebnis.

Wässeriger wie seröser Extrakt ergab beim Kaninchen ganz denselben Grad von Immunität (gegen mindestens die 1000fache Dosis let. min. [S. 254 f.]), desgleichen beim Meerschweinchen (bei Tieren, die mit wässerigem Extrakt immunisiert waren) sogar gegen grössere Dosen [die 5fache schadlos injiziert]).

Die Erzeugung passiver Immunität schien mit Extrakten ebensogut wie mit Bailschem Aggressin zu gelingen. Auf Seite 257—260 sind zahlreiche einwandsfreie Versuche aufgeführt, die zeigen, dass Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse durch Kaninchenimmunserum, das nach Exsudatinjektionen gewonnen worden war, sich

schützen lassen. Bei Kaninchen war 1 ccm gegen die 10fache Dosis let. min. sicher wirksam (kleine Serummengen nicht geprüft), für Meerschweinchen liegt nur ein etwas unregelmässiger Versuch vor: es schützte gegen die doppelte Dosis let. min. 1,0, 0,3, 0,1 ccm; 0,5 dagegen liess den Tod eintreten, wenn auch 3 Tage später als bei der Kontrolle. Auch bei Mäusen kommen kleinere Unregelmässigkeiten vor. Einmal genügte z. B. gegen die 10fache, ja die 100fache Dosis let. min. 0,1 ccm, während ein andermal schon die doppelte Dosis let. min. bei 0,1 ccm, wenn auch verspätet, tötete (Versuch „1“ S. 259 Nr. 7 und 8, Versuch XIX, Nr. 10).

Für das Immunserum, das mit wässerigen Extrakten erzeugt wurde, sind die Versuche spärlicher, doch beweisend (S. 261):

Kaninchen	wurde durch	1 ccm	gegen die	10fache	D. l. m.	immun,
Meerschweinchen	„	1 u. 0,1 „	„	doppelte	„	„
Mäuse	„	0,2 „	„	10fache	„	„

Auch hier finden sich Unregelmässigkeiten, indem z. B. ein Meerschweinchen mit 0,5 ccm Serum sehr rasch starb, eine Maus mit 0,5 ccm Serum, wenn auch neun Tage später als die Kontrolle starb.

Die Behauptung besteht aber zu Recht, dass für die Schweineseuche die wässerigen Extrakte Citrons dasselbe leisten wie die Bailschen Aggressine.

Citron hat weiter ausgedehnte Versuche zum Zweck der Immunisierung gegen die **Schweinepest** (Hogcholera, amerikanische Schweineseuche) unternommen (Nr. 135). Auch für diese Krankheit hatte die Immunisierung bisher ein Problem gebildet, „dessen Lösung mit der gewöhnlichen Methodik nahezu unmöglich“ war. Die Ergebnisse waren folgende: „Durch eine oder zwei subkutane Injektionen von natürlichem Schweinepestaggressin kann man Meerschweinchen selbst gegen hohe subkutane Dosen leicht immunisieren“ (S. 523) (bei einer Dosis let. min. von $^1/_{500}$—$^1/_{1000}$ Öse Agarkultur). Aber Citron fügt sofort bei (S. 524): „Vollkommen analog liegen die Verhältnisse bei der Anwendung künstlicher Aggressine.“ Es wurde in den Versuchen bei der meist einmaligen Injektion von Aggressin nicht immer dauernder, vollständiger Schutz erreicht, sondern manchmal nur eine Verlängerung des Lebens. Doch liess sich „bisher“ kein Unterschied in der Immunisierkraft zwischen den Exsudaten und den serösen bezw. wässerigen Extrakten nachweisen, indem bald das Exsudat, bald der Extrakt stärker zu wirken scheint (S. 526). Die Unregelmässigkeiten sind recht beträchtliche und vorläufig ganz unerklärlich. Wenn man trotzdem eine Regel aufstellen wollte, so müsste man die Immunisierung mit wässerigen Extrakten als die überlegene Methode bezeichnen.

Aber auch diese überraschenden Erfolge Citrons haben uns dem Verständnis des Wesens der Immunität nicht näher gebracht, wie eine Äusserung auf S. 532 oben zeigt, wo es heisst: „Besonders bemerkenswert ist, dass trotz der aktiven Immunität und trotz des Vorhandenseins von Immunkörpern im Serum sich hier die Bazillen sechs Monate hindurch lebend am Orte der Infektion erhalten haben. Das Vorhandensein von Immunität wird also durch die Anwesenheit lebender Bazillen keineswegs ausgeschlossen, ebenso wie andererseits das Vorkommen von Antikörpern im Serum keinen Rückschluss auf aktive Immunität erlaubt."

Auf diese „histogene" Form der lytischen Immunität, über die weitere Angaben fehlen, kommen wir im Schlusskapitel zurück (S. 997).

Citron nennt übrigens noch andere Schwierigkeiten, indem er sagt:

„Mit den Andeutungen dieser Stelle ist die Aufzählung eigentümlicher Beobachtungen nicht erschöpft; ausser der Unwirksamkeit des Serums immuner Tiere und der Wirksamkeit von Serum vorbehandelter, aber nicht immun gewordener Tiere ist noch zu nennen die Unmöglichkeit, gegen intraperitoneale Infektion (des Meerschweinchens) mit subkutan sehr wirksamem Immunserum vom Kaninchen zu schützen (S. 542); nur eine Verlängerung der Krankheit wird erreicht."

Das Serum einer Ziege ergab wie das Kaninchenserum „Schutz gegen die subkutane Infektion und Resistenzerhöhung gegen die intraperitoneale Infektion bei Meerschweinchen, sowie gegen die subkutane Infektion bei Mäusen und Wirkungslosigkeit bei Kaninchen" (S. 544).

Trotzdem gibt Citron die Hoffnung keineswegs auf, dass es doch noch gelingen werde, die Tatsachen mit der Theorie der Säftebakterizidie in Einklang zu bringen.

Immerhin sieht er ein, dass die Immunität hier in einer besonderen Form vorhanden sein muss. „Die Form", schliesst er, „der erreichten Immunität ist eine histogene, die sich nicht durch einen hohen Gehalt an Antikörpern im Serum dokumentiert, die aber dafür dem aktiv immunisierten Tiere einen desto wirksameren und haltbareren Schutz gewährt, vergleichbar dem durch die Vaccination gewonnenen Schutz gegen die Pocken."

Die Erfahrungen waren für künstliche Aggressine ganz dieselben wie für natürliche.

Dass die Bakterien bei der Extraktion nach Wassermann und Citron, trotzdem sie am Leben blieben, ihrer Infektionstüchtigkeit sowohl wie der Fähigkeit zur Erzeugung von Immunität beraubt wurden, dass also die wirksamen Substanzen wirklich mindestens zum allergrössten Teil in das extrahierende Medium übergeht, zeigt für die Schweinepest der Schluss der Abhandlung (S. 551).

Auch **Doerr** hat sich mit der Aggressinimmunität beschäftigt (s. besonders Nr. 139, S. 594 f.). Er gibt mit Rücksicht auf Bails Studien, die oben S. 842 ff. besprochen sind, zu, „dass die Bakteriolyse in der Tat nicht alle Phänomene der Immunität bei der Cholera oder beim Typhus zu erklären vermag" — dies sind aber doch die Fälle, wo sie noch am ehesten anwendbar ist! —, indem die Bakterien beim bakteriolytisch immunen Tiere wie beim empfänglichen in den Organen sich halten können; er zeigt aber, dass für die antiaggressive Typhusimmunität ganz dasselbe gilt (S. 594); demnach liegen die Verhältnisse bei Halbparasiten ganz gleich, wie, nach den Feststellungen der Bailschen Schule und Citrons, bei den reinen oder Ganzparasiten.

Doerr hat aber auch in Versuchen mit Staphylokokken, Typhus- und Dysenteriebazillen bei Anwendung der Bailschen Methode schlechte Erfolge gehabt (S. 594 f., Versuch I—III). Leider gibt er nur ganz wenige Beispiele; dass diese aber das Durchschnittsresultat wiederspiegeln, darf man wohl der Äusserung entnehmen, dass es „keinen Zweck habe, weitere Versuche über aktive oder passive ‚Aggressinimmunität' mitzuteilen" (S. 595).

Doerr ist insofern zweifelsohne einseitig gewesen, als er nur die Immunität gegen Halbparasiten berücksichtigt hat; es ist auch nicht recht verständlich, weshalb er hier in der Kritik der gegnerischen Arbeiten — offenbar ausschliesslich über ebendiese Immunität gegen Halbparasiten — soweit geht zu behaupten, dass sich „die positiven Resultate Bails und seiner Mitarbeiter fast alle aus der verschiedenen Resistenz der Versuchstiere erklären"; denn in seinem Vortrag, der sich sonst mit der eben besprochenen Publikation durchaus deckt, meint er, dass die Immunität nach „Aggressin"-Injektion „auf den Gehalt von spezifisch präzipitablen Substanzen zwanglos zurückgeführt werden kann" (S. 5); ja, er sagt ebenda, S. 7: „Was die sogenannte Aggressinimmunität anlangt, so waren wir nicht imstande, Unterschiede zwischen derselben und der bakteriolytschen zu entdecken.

„Die Vorgänge im Peritoneum waren bei Vorbehandlung mit Exsudaten nicht wesentlich verschieden von den bei aktiv mit Bakterien immunisierten Tieren; die Höhe des erzielten Schutzes war in beiden Fällen gleich gross oder eher noch grösser bei der Bakterienimmunisierung."

Demnach würde Doerr doch die Möglichkeit der Immunisierung mit Bailschen Exsudaten zugeben, aber die erzeugte Immunität auf die „freien Rezeptoren" zurückführen, also für bakteriolytisch ansehen, wie Citron.

Nur für den Fall der Cholera meint er (Nr. 139, S. 595), „liegen die Verhältnisse vielleicht anders. Es ist nach den Untersuchungen von A. Kraus über antitoxische Choleraimmunität nicht unmöglich, dass

man durch Injektion schwach toxischer, toluolisierter Exsudate, antitoxische Sera bekommt, welche das Tier trotz Vermehrung der Bakterien im Peritoneum, also ohne bakteriolytische Wirkung schützen". (Weiterer Bericht in Aussicht gestellt.) Auf diese Gedanken kommen wir sofort zurück.

Erst sei noch festgestellt, dass auch **A. Wolff**, in seinem Sammelreferat, die Aggressinimmunität für eine bakteriolytische hält; er sagt (Nr. 153b, S. 739), ausgehend von der Voraussetzung von Endotoxinen in den Bailschen Exsudaten: „Dass Endotoxine bakteriolytische Immunität auszulösen vermögen, ist so vielfach erwiesen, so dass diese Eigenschaft der Aggressine ebenfalls auf Endotoxine zurückgeführt werden kann" (hier wird es statt Endotoxine im ersten Fall doch wohl heissen sollen, „endotoxinhaltige Flüssigkeiten", im zweiten „neben den Endotoxinen vorhandene Rezeptoren"; oder sind für Wolff Rezeptoren und Endotoxine identisch, oder die einen ein Bestandteil der andern?)

Für mich selbst (**Sauerbeck**) unterlag es, nachdem einmal die Befunde Weils und Citrons bekannt waren, keinem Zweifel, dass die Bailsche Immunität, bei der nach übereinstimmender Aussage der Bailschen Schule, wie ihrer Gegner, die Verhinderung der Bakterienvermehrung ein inkonstantes Phänomen ist, weder eine bakterizide noch auch eine antiaggressive sein kann, jedenfalls nicht ausschliesslich oder auch nur hauptsächlich; dass sie vielmehr nur als antitoxische zu erklären sei; denn nur die Annahme einer antitoxischen Immunität bleibt von der genannten Bakterienvermehrung unberührt.

Es ist für mich erfreulich, diesen Gedanken, wenn auch nur für einen vereinzelten Fall, von Kraus und Doerr vertreten zu sehen. Bei Wolff ist wohl von dieser Erklärung der Aggressinimmunität wegen der vorgefassten Meinung nicht die Rede, es fehle den Endotoxinen die Fähigkeit zur Antikörperbildung.

Die eingehende Erörterung unserer Überzeugung ist dem Schlusskapitel vorbehalten. Hier begnügen wir uns mit der Feststellung, dass die kritische Prüfung der Arbeiten über den zweiten Bailschen Grundversuch, die Immunisierung mit Exsudaten, zu demselben Schlusse führt, wie die des ersten Grundversuchs, zum Schlusse nämlich, dass die wirksamen Substanzen der Bailschen Exsudate sehr wahrscheinlich ausschliesslich, jedenfalls aber zum guten Teil die bekannten Bakterienbestandteile, Rezeptoren und in erster Linie Endotoxine sind, dass der Nachweis weiterer, unbekannter Substanzen, von der Natur der „Aggressine", erst noch zu erbringen wäre.

Bails Gegenkritik.

Eine sachliche Gegenkritik — und diese allein kann uns interessieren — ist mehreren von den eben besprochenen Einwänden gegen die Aggressintheorie von seiten Bails zuteil geworden. Sie ist, soweit sie uns frühzeitig genug bekannt geworden, in den Einzelbesprechungen berücksichtigt worden. So hat Bail, wie uns scheint, mit Glück, den Versuch von v. Pirquet und Schick, wie den von Pfeiffer und Friedberger zurückgewiesen, die Tatsachen der Aggressintheorie auf die von ihnen entdeckten oder doch eingehend studierten Phänomene der Überempfindlichkeit und verwandter Erscheinungen einerseits oder der Bakteriolysehemmung durch normale Sera andererseits zurückzuführen. Besonders eingehend hat sich Bail begreiflicherweise gegen die Behauptung von Wassermann und Citron gewendet, die alles vom Standpunkt der alten humoralen Theorie aus erklären wollten.

Gegen diese Behauptungen wendet sich auch ein grösserer Aufsatz, der nach der Niederschrift der vorstehenden Abschnitte erschien (Nr. 126). Er sucht, teilweise auf Grund neuer Versuche, nachzuweisen, dass Wassermann und Citron nicht dieselben Substanzen in Händen hatten, wie er selbst; der tatsächliche Beweis besteht hauptsächlich in der Feststellung, dass es gelingt, typische aggressive Flüssigkeiten zu erhalten, die im Gegensatz zu den Wassermann- und Citronschen keine Präzipitinreaktion zeigen (S. 145 unten u. 340) und die Bakteriolyse nicht hemmen (S. 242 unten), und dass die Möglichkeit, „künstliche Aggressine" nach Wassermann und Citron zu erzeugen, da vollständig fehlen kann, wo die Gewinnung natürlicher Aggressine nach der Bailschen Methode ein Leichtes ist (S. 241). Bail sieht übrigens voraus, dass seine Gegner sich bald auf seine Seite stellen werden, er weist darauf hin, dass Citron in seinen jüngsten Publikationen die Bedeutung der Vitalität für die Aggressinbildung mehr und mehr anerkennt, und dass er von den Aggressinen nicht mehr als von altbekannten Stoffen, sondern als von solchen „besonderer Art" oder ähnlich spricht (S. 139 u. 142 Mitte, vergl. unten S. 997).

Wir führen von den neuen Tatsachen nur noch folgende an: In Bailschem Exsudat kann, obwohl es trotz allen Zentrifugierens, noch „sehr grosse Bakterienmengen" enthält (früher sind diese vernachlässigt worden!), sowohl nach der Methode Bordet-Gengou, wie im bakteriolytischen Versuche, reichliches freies Komplement nachgewiesen werden, so dass von solchen Exsudaten nicht nur keine Hemmung der Bakteriolyse zu befürchten ist, vielmehr eine Verstärkung derselben zu erwarten steht (S. 243 ff., 335 ff., vergl. die gegenteiligen Behauptungen, S. 844 ff.)

Durch das, was Bail in diesem Aufsatz an Tatsachen Neues bringt, dürfte nach unserer Meinung bewiesen sein, dass man vom Standpunkt der humoralen Lehre aus die Erscheinungen, deren Kenntnis wir die Aggressintheorie verdanken, nicht erklären kann.

Man wird vielleicht auch zugeben können, dass die Aggressintheorie auch durch Beiträge von gegnerischer Seite insofern bestätigt worden ist, als diese die Überlegenheit der lebenden Bakterien bei Immunisierungsversuchen immer mehr betonen.

Man kann aber auf der anderen Seite doch auch nicht verkennen, dass der Rückzug Bails ebenfalls begonnen und schon recht weit geführt hat, und dass Bail sich dies nicht immer mit Glück zu verbergen sucht.

So ist uns z. B. folgende Argumentation befremdend: Wie früher erwähnt, hatte seinerzeit Weil als Vertreter der Aggressintheorie gegenüber Citron die Forderung aufgestellt: wenn die Ebenbürtigkeit der Citronschen Extrakte mit den Bailschen Exsudaten anerkannt werden solle, müsse erst die Immunisierung gegen echte Parasiten mit solchen Extrakten als möglich erwiesen sein. Und Citron hat den Beweis durch seine Versuche mit Schweineseuche geliefert.

Bail sucht nun diesen Beweis durch folgende Ausführungen zu entkräften (S. 141):

„Dass wir selbst bereits dieses Resultat mit Wasserextraken erzielt hatten und dahin erklären konnten, dass Schweineseuche kein echter Parasit und deshalb sehr wohl auch eine Immunisation mit Bakteriensubstanz im gewöhnlichen Sinne möglich sei, sucht er mit dem Hinweise zu widerlegen, dass $^{1}/_{100000}$ Öse seines Stammes IV intravenös Kaninchen tötet. Deshalb müsste Schweineseuche überhaupt wohl ein echter Parasit sein. Citron scheint dabei zu übersehen, dass man sehr viele Halbparasiten, wenn man einen bestimmten Stamm dauernd in einer Tierart hält, oft zu noch höherer Virulenz treiben kann, eben weil die Aggressivität variierbar ist. Es sei auf Streptokokken verwiesen, bei denen man nicht einmal der intravenösen Injektion bedarf, um ähnliche Resultate zu erzielen, oder auf Kolibakterien, deren schnelle Virulenzsteigerung bei intraperitonealer Meerschweinchenimpfung bekannt ist. Dass sich die krankmachende Fähigkeit eines Mikroorganismus einseitig steigern lässt, macht nicht das Charakteristikum eines echten Parasiten aus, sondern dessen Fähigkeit, empfängliche Lebewesen von seinem sozusagen natürlichen Fundorte, dem gefallenen Tiere aus, unter allen Umständen zu infizieren. Sollte Citron nicht über Versuche von Virulenzbestimmungen mit frisch gezüchteten Schweineseuchebazillen verfügen? Er würde dann die gleiche Erfahrung machen

wie Prettner, der die grössten Variationen für Mäuse wie für Schweine auffand. Wir haben nicht geglaubt, dass die Definition der echten Parasiten so missverstanden werden könnte, gestehen aber zu, anfänglich aus dem mehr theoretischen Grunde der ziemlichen Übereinstimmung von Hühnercholera- und Schweineseuchebazillen irrtümlich auch den letzteren unter die echten Parasiten gerechnet zu haben, bis wir uns überzeugten, dass er dies selbst für Schweine nicht ist (im Original nicht gesperrt!). Citron hat also mit einem zu hoher Pathogenität getriebenen Halbparasiten gearbeitet, den Beweis, gegen echte Parasiten mit seinen Wasserextrakten zu immunisieren, hat er nicht erbracht.“ (Vergl. übrigens hierzu S. 991 ff.)

Also: dem Gegner wird aus einem Missverständnis ein Vorwurf gemacht, dem man selbst zum Opfer gefallen ist! Wir möchten nicht unterlassen, daran zu erinnern, dass Weil in der genannten Forderung unter den „echten“ Parasiten gerade die Schweineseucheerreger mitgenannt hatte.

Diese Stelle ist aber auch von weiterer Bedeutung, indem sie eine Eigenschaft der Aggressintheorie zum Ausdruck bringt, auf die schon früher hingewiesen wurde, nämlich ihre Dehnbarkeit: es wird hier einer Bezeichnung mit scheinbar ganz klarem Inhalt auf einmal ein anderer Begriff untergeschoben: Früher hiess ein echter Parasit eine Bakterienart, die, schon in wenigen Individuen einverleibt, eine Septikämie erzeugte; jetzt wird die Bezeichnung solchem Virus vorbehalten, das „unter natürlichen Bedingungen“ „für empfängliche Tiere“ in kleinster Menge „unfehlbar“ durch Vermehrung im ganzen Körper tödlich ist.

Eine solche Begriffsverschiebung ist aber so ziemlich an allen Punkten der Aggressintheorie vor sich gegangen und zwar in dem Sinne, dass, was zunächst theoretisch durch die Bailsche Lehre gewonnen schien, nämlich die klare Vorstellung von Infektiösität und Immunität, eigentlich vollständig verloren ging. Es hat sich bei Bail ein ganz analager Prozess vollzogen, wie er ihn selbst bei Citron mit scharfem Auge verfolgt und zu seinen eigenen Gunsten gedeutet hat.

Wenn wir sagten, dass Bail sich die Tatsache seines Rückzuges nicht recht eingestehen wolle, so bezieht sich dies auf seine Worte; denn tatsächlich gibt er nach unserer Meinung doch seine ursprünglichen Ansichten auf, wenn er selbst (S. 546) zugesteht, dass die Bakterien im antiaggressiv-immunen Körper sich sehr wohl vermehren und halten. Bail bemerkt zu dieser Erscheinung von fundamentaler Bedeutung bloss: „Wie sich Wassermann und Citron mit der Tatsache, die man übrigens auch bei so exquisiter bakteriolytischer Immunität wie bei

Typhus und selbst Cholera feststellen kann, abfinden, dass trotz Anwesenheit von Ambozeptoren und Komplementen Bazillen lange irgendwo im Körper lebend bleiben können, ist schliesslich ihre Sache."

Wir glauben, es ist vielmehr ihre Pflicht; wir halten aber auch Bail für verpflichtet, sich mit der Tatsache abzufinden, dass „Bazillen lange irgendwo im Körper lebend bleiben können" trotz Anwesenheit von Stoffen (Antiaggressine), die das Mittel, dem die Bakterien ihre Vermehrungsfähigkeit verdanken (Aggressin), neutralisieren. Und da diese Tatsache gerade für die Bakterien festzustellen ist, die auch noch in der neuesten Publikation als echte, reine Vertreter des aggressiven Typus figurieren (Milzbrand und Hühnercholera), so steht und fällt die Aggressintheorie, je nachdem sie sich mit dieser Tatsache abfinden kann oder nicht.

Denn man wird zugeben, dass von einer Aggressintheorie doch nicht mehr gesprochen werden kann, wenn Bail nichts mehr in Händen bleibt, als das, was er am Schluss seines Aufsatzes noch aufzuweisen vermag, nämlich die Definition der Aggressivität als der „Abhaltung der Schutzkräfte" (S. 549), die Bail selbst „zwar gewiss richtig, aber unzureichend" nennt, denn diese Definition besassen wir rund zwei Jahrzehnte, bevor es eine Aggressintheorie gab.

Zusammenfassung am Schluss.

a) Sätze der Aggressintheorie.

Nach Bails Aggressintheorie ist Infektion und Immunität auf folgende Weise zu erklären.

Die pathogenen Bakterien scheiden im Organismus Stoffe aus (oder bringen in ihrer Umgebung Zustandsänderungen hervor), die die Schutzkräfte lähmen; die Stoffe (bezw. Zustandsänderungen) nennt man Aggressine als Träger der Aggressivität (Infektiösität oder Virulenz nach Kruse).

Es kann dieser Träger der Aggressivität von den Bakterien getrennt erhalten werden, in dem man Exsudate infizierter Tiere durch Zentrifugieren (oder Filtrieren) von den korpuskulären Elementen trennt.

Die Bakteriolyse, die übrigens nach Bail im lebenden Tier nur unter unnatürlichen Verhältnissen (intraperitoneale Injektion!) in Erscheinung tritt und nur gegenüber einer beschränkten Zahl von Bakterienarten, bleibt von den Aggressinen unbeeinflusst.

Ferner wirken die Aggressine auch nicht durch allgemeine Vergiftung.

Die Schutzkräfte, auf die die Aggressine hemmend wirken, sind vielmehr vorwiegend oder ausschliesslich die phagozytierenden Leukozyten.

Der Einfluss der Aggressine auf die Leukozyten wurde von Bail ursprünglich in negativer Chemotaxis gesucht, ist aber nach neueren Untersuchungen der Bailschen Schule ein komplizierterer; auch in den günstigsten Fällen kommt negative Chemotaxis nur zustande, wenn Aggressin mit den zugehörigen Bakterien zusammen wirkt; immer aber wird durch die Aggressine die Phagozytose unterdrückt oder herabgesetzt.

Es ist also für die Aggressine charakteristisch, dass sie ohne Behinderung der Bakteriolyse, wo diese möglich ist, und ohne giftige Eigenwirkung, augenscheinlich nur durch die genannte Beeinflussung der Phagozytose, die Infektion befördern (I. Grundversuch), d. h. einerseits eine nicht zu kleine untertödliche Bakteriendosis tödlich machen, andererseits eine an sich tödliche Infektion besonders schwer verlaufen lassen (völlige Abhaltung der Phagozyten!).

Ausser durch die Infektionsbeförderung sind die Aggressine durch die Fähigkeit charakterisiert (II. Grundversuch), eine Immunität zu erzeugen, die weder bakteriolytisch, noch antitoxisch ist.

b) Sätze der Kritik.

Die Beweisführung der Bailschen Schule ist anfechtbar

a) was den I. Grundversuch, die Infektionsbeförderung betrifft; denn:

Das Fehlen einer Beeinflussung der Bakteriolyse ist nicht genügend festgestellt; es kommen in Bailschen Exsudaten sicher antilytische Bakterienbestandteile vor (freie Rezeptoren).

Das Fehlen einer giftigen Eigenwirkung der Bailschen Exsudate steht noch weniger fest; die Exsudate sind, wie man nicht nur den Angaben der Kritik, sondern auch denen Bails entnehmen kann, von nicht unerheblicher Giftigkeit, die in der Hauptsache wohl auf freigewordene Endotoxine zurückzuführen ist.

Die Identität der „Aggressine“ mit den Giften der Exsudate ist auch wahrscheinlich, da

1. für beide Substanzen die Neutralisation durch Leukozyten mehrfach bewiesen ist;

2. für beide Substanzen die Inaktivierungstemperatur (wenigstens soweit bis jetzt untersucht) dieselbe ist.

Sicher kann Infektionsbeförderung sowohl durch antilytische Substanzen, wie durch Gifte zustande kommen, und zwar durch letztere auch eine nichtspezifische Infektionsbeförderung.

(Es kann somit von einer Verwertung des I. Grundversuches zur Feststellung der Bakterienverwandschaft wie sie Salus vorschlug, nicht die Rede sein.)

Die Beeinflussung der Leukozyten lässt das einfache Verhältnis zur Aggressivität, das Bail voraussetzt, nicht erkennen; (Ausnahmen gibt neuerdings auch die Bailsche Schule zu). Die Effekte, die Bail den Aggressinen zuschreibt, sind auch durch Gifte (Ekto- und Endotoxine) zu erzielen.

(Ob die „hemmenden Substanzen“ Pfeiffers oder die noch unbekannten „Antikörper“ von v. Pirquet und Schick im I. Bailschen Grundversuch eine Rolle spielen, bedarf weiterer Untersuchung, ist für letztere allerdings jetzt schon sehr unwahrscheinlich.)

(Bis zu welchem Grade „natürliches“ und „künstliches“ Aggressin miteinander identisch sind, ist ebenfalls noch weiter zu untersuchen.)

Viel schwerer noch sind die Einwände:

b) betreffend den Gegenstand des II. Grundversuches, die Antiaggressin-Immunität:

Es ist Bail allerdings gelungen, gegenüber den stärkst aggressiven Bakterien, die sich bisher bei allen Versuchen unzugänglich erwiesen hatten, eine starke Immunität zu erreichen.

Was aber die Natur dieser Immunität betrifft, so ist bloss festgestellt, dass sie keine bakteriolytische ist. Es ist aber aus den Angaben der Bailschen Schule selbst mit voller Sicherheit zu entnehmen, dass sie auch keine antiaggressive ist; denn die Bakterien können sich im immunen Tier der Phagozytose dauernd entziehen und vermehren, ohne dass das Tier leidet, während der Begriff

der antiaggressiven Immunität eine starke Phagozytose und eine Unterdrückung der Bakterienvermehrung durch ebendiese Phagozytose fordert.

Die Immunitätsart, die von den bekannten bezw. denkbaren allein in Betracht kommt, ist die antitoxische. Die Tatsache des mangelnden Nachweises der Gifte, die die antitoxische Immunität erzeugen müssten, die einzige Tatsache, auf die Bails ablehnende Haltung in diesem Punkte sich stützt, kann nur zur erneuerten Aufnahme der Forschung über die Bakteriengifte führen.

Inwiefern die „Aggressivität" auf diese Gifte zurückzuführen, inwiefern sie als von ihr verschieden anzuerkennen ist, soll im folgenden Abschnitt erörtert werden.

C. Rückblick und Ausblick.

In diesem letzten Abschnitt möchten wir versuchen, uns vom gegenwärtigen Stand der Immunitätsforschung ein übersichtlichse Bild zu machen, um darüber klar zu werden, inwiefern wir durch die mannigfachen Bemühungen der jüngsten Vergangenheit dem Ziel einer umfassenden Erklärung der Erscheinungen bei Infektion und Immunität uns genähert haben.

Da ist nun der Augenblick gekommen, auch auf diejenigen neuen Arbeiten einen Blick zu werfen, die unabhängig von aller Theorie zu neuen Befunden kommen oder aber in begangenen Bahnen weiterforschend sich bemühen, die neuen Tatsachen im Sinne der alten Theorien zu erklären und so die Metschnikoffsche Form der Phagozytentheorie oder die Pfeiffersche Lehre von der extrazellulären Bakteriolyse nach der Auffassung von Ehrlich oder endlich die vermittelnde Lehre Bordets endgültig zum Siege zu führen.

Vergegenwärtigen wir uns jedoch zunächst noch einmal die Hauptergebnisse obiger Besprechungen, soweit sie das Wesen der **Immunität** betreffen.

Wright glaubte für bestimmte Infektionen nachzuweisen, dass die natürliche Resistenz an die Fähigkeit zu intensiver Phagozytose gebunden ist, dass Empfänglichkeit umgekehrt durch Ausbleiben der Phagozytose gekennzeichnet ist; der Eintritt der Phagozytose ist abhängig von der Einwirkung eines bestimmten Säftebestandteils, des Opsonins, auf die Bakterien. Steigerung des Opsoningehaltes durch Vorbehandlung mit Bakterien erhöht die Resistenz und führt bei bestehender Infektion zur Heilung. Alle diese Sätze sind in Fällen gewonnen, wo von Bakterio-

lyse nicht die Rede sein konnte. Dean zeigte im Anschluss an Wright, dass in Immunsera der Opsoningehalt sehr stark erhöht ist.

Neufeld und Rimpau wiesen ebenfalls für Immunsera und zwar für solche, die mit typischen Septikämieerregern gewonnen und ganz ohne bakteriolytische Fähigkeit sind, einen starken opsonischen Effekt nach, der entsprechenden Normalsera fehlt und der immunisatorischen Wirkung der betreffenden Sera parallel zu sein scheint. Neufeld und Rimpau sehen in dem phagozytosefördernden Stoff, den sie als bakteriotrop bezeichnen, den Gegenkörper gegen diejenige chemische Gruppe („Rezeptor") des Bakteriums, die die Virulenz bedingt.

Bail, der auf eigenem Wege zu einer Auffassung kommt, die der von Neufeld und Rimpau sehr ähnlich ist, erzeugt höchste Grade nichtbakterizider Immunität in Fällen, wo eine Immunität bisher mit Sicherheit überhaupt nicht zu erzielen war, nämlich, wie Neufeld und Rimpau, gegenüber den gefährlichsten Septikämieerregern, und zwar durch Injektion sterilisierter infektiöser Exsudate. Auch er nimmt an, dass es sich bei seiner nichtbakteriziden Immunität um die Bildung eines Stoffes handle, der sich gegen den eigentlich virulenten Faktor der Bakterienzelle, das „Aggressin" richte, und dass diese Wirkung auf Ermöglichung der Phagozytose beruhe, während das Aggressin eben die Phagozyten ferne hält. Der Versuch, dieses Aggressin anders als durch die Immunisierung nachzuweisen, nämlich durch die „infektionsbefördernde" Wirkung bei gleichzeitiger Injektion mit untertödlichen Dosen des Bakteriums usw., kann vorläufig nicht als gelungen angesehen werden, erstens, da Bails Voraussetzung, dass seine Exsudate von wirksamen Stoffen nur das Aggressin enthielten, nicht zu Recht besteht, diese Exsudate vielmehr freie Rezeptoren (Wassermann und Citron) als besonders und auch Gifte enthalten (Doerr, Sauerbeck), die sicher ebenfalls infektionsbefördernd wirken können, zweitens, da ein Parallelismus zwischen der Stärke der Infektionsbeförderung und der Virulenz oder Aggressivität der Bakterien, wie ihn die Bailsche Anschauungsweise doch annehmen muss, bisher nicht festgestellt ist (Sauerbeck).

Dass es eine Immunität gibt, bei der sich Bakteriolysine in den Säften nicht nachweisen lassen, dürfte nach den Untersuchungen von Neufeld und Rimpau sowie von Bail und seinen Mitarbeitern gerade für Septikämieerreger endgültig erwiesen sein.

Durch die Äusserungen derselben Autoren könnte man auch zur Meinung kommen, dass die Ursache dieser nichtbakteriolytischen Immunität entsprechend den Ansichten Metschnikoffs, in gesteigerter Tätigkeit der Phagozyten unwiderruflich gefunden sei; auch für die angeborene Resistenz würde nach Wright die Phagozytose der entscheidende Faktor sein.

Haben aber diese neuen Arbeiten die Allgemeingültigkeit ihrer Sätze über den Schutz durch Phagozytose nun wirklich bewiesen? Für gewisse Fälle trifft ja naturgemäss jede induktiv gewonnene Erklärung zu; um eine solche Erklärung aber zum allgemein gültigen Gesetz zu erheben, muss sie erst an möglichst verschiedenen Punkten ihres vermutlichen Geltungsbereiches sich bewähren. Es bleibt dauernd ein schwerer Einwand gegen die Humoralpathologie, dass sie ihre grundlegenden Arbeiten zur Lösung des Immunitätsproblems an Mikroorganismen angestellt hat und noch anstellt, die keineswegs als Prototyp der pathogenen Mikroben angesehen werden können, die ferner beim Experiment in einer Art und Weise im Tierkörper zur Wirkung kommen, die von dem natürlichen Infektionsmodus toto coelo verschieden ist. In der Tat haben sich auch beim Studium anderer pathogener Bakterien alsbald Schwierigkeiten gezeigt, die bis heute nicht überwunden sind.

Die oben besprochenen Theorien haben im allgemeinen der humoralen gegenüber, wie diejenige Metschnikoffs, den Vorzug, in der Hauptsache vom Verhalten echter Parasiten, der Septikämieerreger, abgeleitet zu sein.

Gelten sie aber für alle Septikämieerreger?

Neufeld und Rimpau haben sich diese Frage im Anschluss an ihre Studien über Pneumo- und Streptokokkenimmunität vorgelegt. Sie kamen dabei zu einem sehr bemerkenswerten Resultat, wie folgende Ausführungen zeigen (Nr. 72, S. 298):

„Am Schlusse unserer ersten Mitteilung hatten wir in Aussicht gestellt, über analoge Versuche mit anderen Mikroorganismen, insbesondere mit solchen, welche septikämische Krankheiten erzeugen, zu berichten. Aus äusseren Gründen mussten wir uns aber auf ein Paar orientierender Versuche mit Rotlauf und Milzbrand beschränken, Krankheiten, von denen wir nach den bisherigen Beobachtungen (ebenso wie von der Pest) mit Sicherheit annehmen dürfen, dass die bei ihnen auftretende Immunität ebenfalls nicht oder doch höchstens nur zum kleinen Teile auf einer bakteriziden Wirkung des Serums beruht. Wir fanden jedoch, dass im Reagenzglase bei Rotlauf und Milzbrand nicht ohne weiteres eine bakteriotrope Wirkung des Immunserums in derselben eindeutigen Weise, wie bei Strepto- und Pneumokokken, zutage tritt, sondern dass insbesondere bei Rotlaufbazillen bereits im normalen Serum lebhafte Phagozytose stattfindet. Unserer Ansicht nach darf man also nicht ohne weiteres, wenn man beim Zusammenbringen von Leukozyten, Bakterien und Serum im Reagenzglase Phagozytose auftreten sieht, dieses Phänomen auf immunisierende Stoffe des betreffenden Serums beziehen, sondern dieser Zusammenhang muss für jeden Fall erst bewiesen werden.

„Dies entspricht auch den im Tierkörper gemachten Beobachtungen; so ist es bei Rotlauf bereits lange bekannt, dass im Tierkörper auch bei ganz virulenten Kulturen und hochempfänglichen Tieren schon ohne Einwirkung spezifischen Serums eine sehr starke Phagozytose eintritt. Ebenso wissen wir, dass Tuberkelbazillen, die einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle injiziert werden, sehr energisch von Phagozyten aufgenommen werden; auch hier kann von einer Immunität nicht die Rede sein.

„Bekanntlich ist man jetzt sehr vorsichtig geworden, Zusammenhänge zwischen der oft enorm starken bakteriziden Wirkung eines normalen Serums auf gewisse Bakterien und der natürlichen Immunität der betreffenden Tiere gegen dieselben Bakterien zu konstruieren. Es hat sich z. B. bei Milzbrand ergeben, dass auch eine stark bakterizide Wirkung eines normalen Serums absolut nicht der Ausdruck einer entsprechenden Immunität zu sein braucht. Eine ähnliche Zurückhaltung dürfte sich auch gegenüber der bakteriotropen Serumwirkung empfehlen" (im Original nicht gesperrt).

Bail, bezw. seine Mitarbeiter sind bei weiterer Verfolgung ihrer Beweisführung auf ganz dieselben widersprechenden Befunde, wie Neufeld und Rimpau gestossen, freilich ohne es sich einzugestehen. Vergegenwärtigen wir uns kurz noch einmal, was hierher gehört.

Bei Milzbrandimmunität will Petterson nur extrazelluläre Zerstörung der Bakterien gesehen haben.

Für die Immunität gegen Hühnercholera gesteht Weil zu (Nr. 104, S. 423), dass „die Phagozytose, die für die Immunität und Resistenz eine so bedeutende Rolle spielt, nie mit Sicherheit beobachtet werden konnte". In gleichem Sinne hat Weil und mit ihm Citron sich mit Bezug auf Schweineseuche und Schweinepest sich ausgesprochen. Bei der Streptococcusinfektion fand Weil den Unterschied der Phagozytose im normalen und hochimmunen Tier nicht sehr verschieden. Bakteriolyse war freilich hier auch nicht zu sehen. Das Gesagte gilt für aktive Immunität; auch bei passiver „konnte auffallenderweise Phagozytose nie mit Sicherheit beobachtet werden" (Nr. 106, S. 175).

Bails Theorie ist ja an manchen Stellen dehnbar. Es will mir aber scheinen, dass sie bei immunen Tieren auf Erscheinungen gestossen ist, die in unleugbarem Widerspruche mit ihr stehen. Wenn das Wesen der Infektion darin besteht, dass ein Bakterium sich im Organismus ungehindert vermehrt, so muss die Immunität gleichbedeutend mit der Behinderung der Vermehrung sein; dies wird auch in allen Arbeiten der Bailschen Schule zugegeben. Wie stimmen aber hierzu Beobachtungen wie die folgenden, die in anderem Zusammenhang bereits Er-

wähnung fanden. Schon in der zweitletzten seiner Milzbrandstudien hat Bail selbst es „auffallend" gefunden, dass nach so relativ langer Zeit im Körper der immunen Tiere überhaupt noch lebende Bazillen zu finden sind" (S. 400). Weil hat nun bei der Hühnercholeraimmunität gar gefunden, dass „beim hochimmunen Tier noch nach Monaten lebende Bazillen nachzuweisen sind" (Nr. 104, S. 430). Nach Immunisierung gegen Schweinepest stellte Bails Gegner, Citron, fest, „dass trotz der aktiven Immunität und trotz des Vorhandenseins von Immunkörpern im Serum die Bazillen sich 6 Monate hindurch am Orte der Infektion lebend erhalten haben". Entsprechende Befunde sind für andere septikämische Infektionen im Immuntier erhoben worden (Weil: Schweineseuche, Sobernheim: Milzbrand).

Dabei handelt es sich im immunen Tier durchaus nicht etwa immer um einige wenige Keime, denen man eine besondere Resistenz zuschreiben könnte; sagt doch Weil selbst, der ganz auf der Seite von Bail steht, dass „die Vermehrung der Bazillen im Immuntier eine so intensive sein kann, wie beim Kontrolltier etwa zwei Stunden vor dem Tode" (Nr. 106, S. 175). Ferner behalten die Bakterien auch bei langem Aufenthalt im immunen Körper ihre volle Virulenz.

Wir haben alle diese widerspruchsvollen Beobachtungen hier noch einmal zusammengestellt, weil wir ihnen die grösste Bedeutung beimessen.

Ein wissenschaftlicher Fortschritt ist nur möglich, so lange man sich für Widersprüche die Augen offen erhält und der Fortschritt wird ein um so rascherer sein, die Verirrung in Sackgassen um so eher vermieden werden, je mehr man es sich zur Pflicht macht, gerade die Schwierigkeiten und Widersprüche gegen die eigenen Ansichten aufzusuchen.

Bail, mit Anderen, hat nachgewiesen, dass wenigstens in manchen Fällen die Erklärungsweise der Humoralpathologie im Stiche lässt; Bail kann aber unmöglich verkennen, dass auch seine Auffassung, mit ihr diejenige Metschnikoffs, bereits hier und dort an den Tatsachen zu Schanden wird. Da diese Tatsachen auch vom Standpunkte der Humoralpathologie aus unbegreiflich bleiben, so können wir doch folgerichtig nur schliessen, dass es ausser der bakteriolytischen und phagozytären Immunität noch eine andere Art von Immunität gibt, und müssen nach dieser suchen.

Zweckmässigerweise geht man dabei von den Fällen aus, die den bisher geübten Erklärungsversuchen gegenüber sich unzugänglich zeigten.

Ausser der bakteriolytischen und der phagozytären Immunität kennen wir seit langem eine antitoxische. Man

hat sich seit Bekanntwerden der Bakteriolyse mit dem antitoxischen Moment der Immunität bei Halbparasiten und Parasiten nur sehr wenig abgegeben, trotz der gewaltigen Erfolge, welche Behring mit seiner Annahme der Antitoxinbildung bei Diphtherie und dann bei Tetanus errungen hatte.

Hiefür lag zum Teil darin der Grund, dass bei Halbparasiten und Parasiten Gifte von der Art des Tetanus- und Diphtheriegiftes, d. h. Sekretions- oder Ektotoxine nicht gefunden werden konnten, andererseits und vor allem aber wohl in der Überzeugung, dass bei der Leichtigkeit der Bildung von bakteriolytischen Antikörpern und bei der Eigenschaft dieser Antikörper, die Infektion im Keime zu ersticken, eine antitoxische Nebenimmunität von sehr untergeordneter Bedeutung sein müsste. Pfeiffer will übrigens für seine Cholera-Immunsera das tatsächliche Fehlen von Antitoxinen festgestellt haben.

Wir glauben aber, dass der Augenblick gekommen ist, die Frage der antitoxische Immunität doch noch einmal ins Auge zu fassen; wir glauben es insbesondere auf Grund der eigentümlichen Beobachtungen, die wir eben zusammengestellt haben.

Diese ergaben den überraschenden Befund, dass die Bakterien bei ausgesprochener Immunität im Körper sich halten, ja ganz ausserordentlich stark sich vermehren können.

Während ein solches Verhalten mit der Annahme bakteriolytischer oder phagozytärer Immunität in unversöhnlichem Widerspruch steht, entspricht es durchaus dem, was man bei antitoxischer Immunität erwarten muss: Die Bakterien vermehren sich, weil im betreffenden Organismus die Bedingungen ihrem Wachstum günstig sind und die Zerstörungsvorrichtungen, denen die meisten Bakterien zum Opfer fallen — vielleicht die Leukozyten, vielleicht auch Bestandteile der Körpersäfte — gegenüber der betreffenden Art aus irgend einem Grunde machtlos sind, sei es wegen ungenügender Antiaggressinbildung, sei es wegen Mangel an bakteriziden Stoffen in den Säften.

Der Körper ist aber infolge der Immunisierung den Giften der Bakterien gegenüber unempfindlich; er erträgt deshalb die Bakterien, bis diese ganz allmählich doch den Schutzvorrichtungen oder anderen Einflüssen unterliegen.

Nun hat ja auch Bail vor Aufstellung seiner Aggressintheorie die Möglichkeit der antitoxischen Immunität in Betracht gezogen, aus dem Grunde aber sofort verworfen, weil es bisher nicht gelungen ist, eine Giftbildung für sein damaliges Versuchsobjekt, den Milzbrandbacillus nachzuweisen. Aus demselben Grund lehnt Weil dieselbe Möglichkeit

für Hühnercholera ab. Auch sonst begegnen wir demselben Argument, wo es sich um die Immunität gegen echte Parasiten handelt.

Ich glaube nun, dass dieses Argument nicht stichhaltig ist, indem ich die Frage der Giftbildung durch echte Parasiten für noch unerledigt halte.

Ich habe für Bailsches Milzbrandexsudat die Giftigkeit nachgewiesen; es liegt in der Literatur auch eine positive Angabe für Hühnercholera vor. Pasteur hat mit Bouillonfiltrat von Hühnercholera die typische Krankheit erzeugt; freilich brauchte er dazu 120 ccm (auf 2 ccm eingedickt). Gerade deshalb ist diese Angabe interessant, weil sie zeigt, wie grosse Dosen unter Umständen nötig sind, um den Giftnachweis zu erbringen. Man darf wohl annehmen — aus selbstverständlichen Gründen — dass die gesuchten Gifte gerade in den Bailschen Exsudaten am ehesten gefunden werden können. Wenn Bail selbst in ihnen keine Gifte gefunden hat, so hängt es, wie oben gezeigt, von den kleinen Dosen ab.

Der Einwand, dass es bisher nicht gelingen wollte, in Immunsera Antitoxine aufzufinden, beweist nichts, so lange wir über die Toxine selbst so schlecht unterrichtet sind, dass für die Halbparasiten noch nicht einmal feststeht, ob sie zur Antitoxinbildung befähigt sind, während für echte Parasiten noch gar nicht einmal über das Vorkommen von Toxinen Einigkeit herrscht. Dass hier noch alles zu tun ist, geht schon aus dem hervor, was eben über Giftbildung bei echten Parasiten, die hier im Vordergrund des Interesses stehen, gesagt worden ist. Es wird aber auch deutlich, wenn wir die neuesten Publikationen über die Gifte der Halbparasiten durchgehen, indem hier durchaus entgegengesetzte Ansichten sich geltend machen: Wolff behauptet, dass es unmöglich sei, gegen die Gifte — Endotoxine — z. B. von Cholera und Typhus Gegengifte zu erzeugen und gründet auf diese Überzeugung ein System der Gifte, in dem diese Endotoxine von den Sekretionstoxinen mit Antikörperbildung völlig abgesondert und mit sämtlichen körperfremden Eiweissarten in eine Gruppe gebracht werden. Für die Unfähigkeit dieser Eiweissarten zur Bildung neutralisierender Antikörper beruft sich Wolff auf die Arbeiten, insbesondere die Monographie von v. Pirquet und Schick über die „Serumkrankheit."

Wolff stehen aber erstens die verschiedenen Autoren gegenüber, die mit „Immunproteidinen" — Extrakten nach Lustigs Methode — erfolgreich immunsiert, besonders aber auch die neue Arbeit von Besredka über die Gewinnung von Pest-, Typhus- und Choleraantitoxin. Es scheint, als ob man noch immer den Einfluss technischer Faktoren auf den Ausfall der Versuche stark unterschätze; denn scheinbar geringfügige Änderungen der Methodik führt noch allzu oft zu ganz

abweichenden Resultaten, das hat die Geschichte der Immunitätsforschung nunmehr zur Genüge gezeigt (man erinnere sich der Erfolge, die Wassermann und Citron mit der Extraktionsmethode von Brieger erlebten!)

Die neuen Untersuchungen von Kraus und Doerr über das Dysenterietoxin (siehe die historische Darstellung von Kraus [Nr. 191]) zeigen ebenfalls, wie unzuverlässig die bisherigen Angaben über Bakteriengifte sind. Für Cholera scheint sich ein ähnlicher Umschwung wie für die Dysenterie vorzubereiten (s. oben, S. 973 unten).

Aber selbst, wenn auch dereinst das Fehlen von Antitoxinen im Serum immuner Tiere sicher bewiesen würde, so wäre dies kein Grund gegen die Annahme einer **„antitoxischen“** Immunität; nur das wäre bewiesen, dass keine **„Antitoxin“**-Immunität vorliegt, etwa wie man sie für Diphtherie und Tetanus annimmt.

Denn Antitoxin-Immunität und antitoxische Immunität sind nicht identische Begriffe; die Antitoxin-Immunität ist nur ein besonderer Fall der antitoxischen. Unter antitoxischer Immunität verstehe ich die Unempfindlichkeit gegen Gift. Eine solche kann allerdings dadurch zustande kommen, dass Antitoxine in die Körpersäfte übergehen und hier das Gift, sobald es eindringt, sättigen und dadurch hindern, sich an den empfindlichen Zellen festzusetzen, um ihre zerstörende Wirkung zu entfalten. Die Unempfindlichkeit gegen das Gift kann aber auch entstehen, indem sich die empfindlichen Elemente **an das Gift gewöhnen**.

Es mag vorläufig schwer, ja unmöglich sein, sich diese Gewöhnung anschaulich vorzustellen; dass Gewöhnung aber vorkommt und zwar im besonderen auch chemischen Einflüssen gegenüber, dürfte eine der sichersten Tatsachen der Biologie sein; einem Analogieschluss steht nichts entgegen.

Für diese hypothetische Art der Gewöhnungsimmunität wird die Bezeichnung **Adaptations- oder Anpassungsimmunität der Gewebe** wohl die passendste sein, indem sie erstens das Wesen am besten trifft, indem sie ferner die Immunität einer allgemein verbreiteten biologischen Erscheinung unterordnet, von der sie nur ein besonderer Fall ist, der „Anpassung“, wie sie Darwin begrifflich gefasst und in der gesamten Biologie zur Geltung gebracht hat.

Damit hätte die Immunitätslehre den Weg zurückgelegt, den andere biologische Wissenschaften vor ihr wiederholt gegangen sind und zu dem ein ähnlicher in den anorganischen Wissenschaften parallel läuft: den Weg von scheinbar einfacher, „rein chemischer“ Erklärungsweise zur

Anerkennung sehr komplexer, vorläufig nicht zu analysierender, „vitaler“ Vorgänge.

Selbstverständlich handelt es sich bei der Annahme einer antitoxischen Immunität im eben entwickelten Sinne, wie bei der Annahme einer antitoxischen Immunität überhaupt vorläufig nur um eine Arbeitshypothese, um eine Arbeitshypothese aber, die induktiv gewonnen ist und für gewisse Erscheinungen einstweilen allein ein Verständnis ermöglicht; dies mag sie einer Prüfung empfehlen.

Um Missverständnisse zu vermeiden, sei noch ausdrücklich bemerkt, dass das Vorkommen auch anderer Arten von Immunität durchaus nicht bestritten werden soll und dass die ganze Lehre von den Infektionskrankheiten in der Anerkennung dieser neuen Art von Immunität nach meiner Meinung niemals aufgehen kann.

Diese Immunität würde im allgemeinen bloss gegen den schädlichen Einfluss eingedrungener und gewucherter Bakterien auf empfindliche Körperzellen, somit, um mit Bail zu reden, nur gegen die Krankheit, nicht gegen die Krankheitserreger sich richten. Die Krankheitserreger können sich dennoch ihr zum Trotz, aber unbeschadet der Gesundheit vermehren. Da dies jedoch nur in gewissen Fällen, die für unsere Ableitung den Ausgangspunkt gebildet haben, geschieht, müssen wir antibakterielle Schutzmassregeln voraussetzen, die unabhängig von der Adaptations-Immunität der Gewebe funktionieren. Dies dürften nach unserer Meinung am ehesten die Phagozyten sein. Es ist wahrscheinlich, dass die Fälle, wo trotz Immunität die Bakterien sich vermehren oder lange halten, Ausnahmefälle sind, dass in der Regel die Phagozyten an der Anpassung des Körpers Teil haben und so die Bakterien, die sie, durch die Gifte abgeschreckt, ursprünglich mieden, nun aufsuchen und zerstören. Die Ausnahmefälle sind aber von allergrösster Bedeutung, weil sie allein uns erst das Bestehen der antitoxischen Adaptationsimmunität der Gewebe enthüllen. Auch dies soll nicht bestritten werden, dass bei der immunisatorischen Umstimmung der Leukozyten noch andere Faktoren als die der Gewöhnung an leukotoxische Komponenten der Bakteriengifte oder besondere Leukotoxine im Spiele sein können, am ehesten wohl Opsonine, Bakteriotropine oder Antiaggressine, vielleicht auch Stimuline. Denn ohne Annahme irgendwelcher im Blut vorhandener Antikörper ist die Möglichkeit passiver Immunisierung nicht zu erklären. Ja, es mag vielleicht auch verfrüht erscheinen, den Pfeifferschen Bakteriolysinen jede Bedeutung für die Vorgänge im lebenden Körper abzusprechen, obwohl es uns auf Grund sowohl altbekannter Widersprüche, wie insbesondere der neuen Einwände von Bail (Aufhebung der Bakteriolyse im Gewebe) scheinen will, als ob die Pfeiffersche Immunität mindestens zum guten Teil eine Labora-

toriums-Immunität sei, zu der unter natürlichen Verhältnissen die Parallelerscheinung fehlt.

Dass der Organismus über Schutzmassregeln verfügt, die ganz unabhängig von Gewöhnung sind, beweist die angeborene Immunität: die meisten Bakterien sind ja unfähig, sich im Körper zu halten, ohne dass dieser Gelegenheit gehabt hätte, sich an diese Bakterien zu gewöhnen. Es gibt freilich eine Möglichkeit, alle Fälle von Immunität als Adaptationsimmunität aufzufassen, die Annahme nämlich, dass jede Unempfindlichkeit gegen ein Bakterium auf eine voraufgegangene Infektion des wachsenden Organismus oder gar der Aszendenz zurückzuführen sei. Metschnikoff hat, um seiner Theorie den Vorwurf der Teleologie zu ersparen, sich zu einer Ansicht bekannt, die der genannten sehr nahekommt. Er nimmt an, dass die angeborene Immunität einer Auswahl der widerstands-, d. h. aber doch wohl anpassungsfähigen Individuen im Kampf ums Dasein, in diesem Fall insbesondere im Kampf mit den Mikroorganismen zu verdanken sei. Wir lassen diese Hypothesen, die sich einer sachlichen Kritik entziehen, unerörtert.

Also, die Wertschätzung der Phagozyten, wie auch anderer Immunitätstheorien, wird durch die Hypothese der Adaptationsimmunität der Gewebe nur insofern berührt, als diese Hypothese annimmt, dass **hinter den bekannten Arten der Immunität noch eine andere** steht; diese bleibt freilich meist verborgen, denn sie kann erst in Erscheinung treten, wenn die Bakterien sich vermehren; diese Vermehrung der Bakterien bleibt aber vielfach infolge der Teilnahme der ursprünglich versagenden Schutzmassregeln an der Anpassung, oder auch infolge der Ausbildung von **„Nebenarten der Immunität“** (opsonische, bakteriotrope, antiaggressive, bakteriolytische) unterdrückt.

Es wird die Aufgabe der Zukunft sein, die Bedeutung der verschiedenen Arten von Immunität für die künstliche, insbesondere aber die natürliche Erkrankung und Immunisierung endgültig festzustellen.

Diese Aufgabe wird sehr viel Arbeit erfordern. Eine weitere kurze Umschau wird uns zeigen, auf wie unsicherem Boden unser Wissen auf dem Gebiet der Immunitätsforschung steht, wird uns nicht ohne Staunen erkennen lassen, wie Ansichten durch neuere Untersuchungen ins Wanken geraten, die wir für unerschütterlich hielten, um so mehr, als sie bei Vertretern entgegengesetzter Richtungen Anerkennung gefunden hatten (s. S. 1006 ff.).

Zuvor müssen wir aber noch einiger Erscheinungen der neuesten

Literatur gedenken, die zu den Auseinandersetzungen der letzten Seiten in engster Beziehung stehen, zuvor müssen auch noch einige Schlüsse aus unseren bisher entwickelten Anschauungen gezogen werden.

Was zunächst die erwähnten Neuerscheinungen der Literatur betrifft, so sind vor allem **Wassermann** und **Citron** auf ganz anderem Wege als wir zu ganz ähnlichen, ja, wie mir scheint, zu ganz denselben Ansichten über Immunität gekommen, wie wir sie oben entwickelt haben. Wir sind vom Studium der echten Parasiten ausgegangen; Wassermann und Citron berufen sich auf Beobachtungen an Halbparasiten. Wir geben die sehr beachtenswerten Ausführungen der beiden Autoren unverkürzt wieder (Nr. 153):

„An anderer Stelle haben wir in Übereinstimmung mit Arbeiten von Römer und v. Dungern bewiesen, dass unter gewissen Umständen jede Zelle, welche imstande ist, Infektionsstoffe zu binden, auch Antikörper gegen diese Stoffe zu produzieren vermag. Dieser Beweis gelang uns auf folgende Weise: Wir injizierten einer Reihe Kaninchen Typhusbazillen intravenös, einer anderen Reihe intrapleural, anderen intraperitoneal und konnten dabei zeigen, dass je nach der Wahl der Eingangspforte für die Typhusbazillen entweder das Serum oder das Pleuraexsudat, resp. das Peritonealexsudat eine auffallend hohe Wirksamkeit gegenüber Typhusbazillen zeigte. Das ist unserer Ansicht nach, wie an anderer Stelle gezeigt, nur so zu erklären, dass in denjenigen Fällen, in welchen bei intrapleuraler Vorbehandlung das Pleuraexsudat einen besonders starken Gehalt an spezifisch bakteriziden Substanzen zeigt, die Zellen des Pleuraraumes die Funktion der Antikörperbildung übernehmen, indem sie durch die direkte Berührung mit den Typhusbazillen zuerst in die Lage versetzt werden, die spezifischen Stoffe aus ihnen zu binden und so die Antikörper zu produzieren. Daraus geht also hervor, dass Gewebe, die mit Infektionsstoffen in Berührung kommen, lokal auf diese in immunisatorischer Hinsicht reagieren. Diese Tatsache des lokalen immunisatorischen Verhaltens der einzelnen Gewebe ist bisher sehr wenig berücksichtigt worden, obzwar es praktisch äusserst wichtig ist. Denn nur das tiefere Eindringen in diese, allerdings sehr komplizierten Probleme ermöglicht es uns, verschiedene praktisch sehr wichtige Punkte zu verstehen. Jeder Chirurg weiss, dass die verschiedenen Gewebe des Organismus sich sehr verschieden tolerant gegenüber Infektionserregern zeigen. So ist das Gewebe des Mastdarms, das Gewebe der Mundhöhle von Haus aus in bezug auf die Infektionsgefahr nicht zu vergleichen mit dem Gewebe geschlossener Höhlen, wie beispielsweise der Peritonealhöhle, des Pleuraraumes oder der Gelenkhöhlen. Ja, das geht soweit, dass manche Gewebe gegen eine bestimmte

Bakterienart absolut unempfänglich sind, während dieselbe Bakterienart für andere Gewebe wiederum einen in hohem Masse entzündungserregenden und pathogenen Mikroorganismus darstellt. Wir brauchen in dieser Beziehung nur an das Bacterium coli zu erinnern. Dasselbe Bacterium coli, das für die Darmschleimhaut des erwachsenen Menschen völlig unschädlich ist, erregt die ausgesprochensten und unter Umständen gefährlichsten infektiösen Entzündungserscheinungen, wenn es auf die Schleimhaut des uropoetischen Apparates, in das Nierenbecken oder in die Ureteren gelangt. Wie sind diese auffallenden Differenzen in dem biologischen Verhalten der verschiedenen Gewebe zu erklären? Wenn wir einen solchen Versuch unternehmen, so springt vor allem in die Augen, dass die Gewebe, welche von Natur aus stets und ständig steril, d. h. frei von allen Bakterien sind, d. h. in gesundem Zustande niemals mit Mikroorganismen in Berührung kommen, am allerempfindlichsten sich gegenüber Mikroorganismen verhalten. Das ist im ausgesprochensten Masse der Fall bei den soeben erwähnten Geweben der geschlossenen Höhlen. Andererseits sehen wir, dass die Gewebe, welche wir als die tolerantesten bezeichnet haben, also beispielsweise das Gewebe der Mastdarmschleimhaut, das Gewebe der Mund- und Rachenhöhle, ununterbrochen in dem innigsten lokalen Kontakt mit allen möglichen Arten von saprophytischen und parasitären Mikroorganismen sind. Schon diese Gegenüberstellung allein lässt die Vermutung aufkommen, dass durch den immerwährenden Kontakt eines Gewebes mit Mikroorganismen eine gewisse lokale Immunität gegenüber diesen Lebewesen erfolgt. Dieser Schluss wird um so wahrscheinlicher, wenn wir sehen, dass mit zunehmendem Lebensalter ein bestimmtes Gewebe gegenüber gewissen Bakterienarten, mit denen es ständig in Berührung steht, resistenter wird. Etwas Derartiges sehen wir sehr klar bei der Darmschleimhaut von Mensch und Tier in ihrem Verhalten gegenüber Bacterium coli. Gewisse Arten von Bacterium coli sind für Kälber als Erreger der sogenannten Kälberruhr äusserst infektiös, während sie von der Darmschleimhaut älterer Tiere anstandslos ertragen werden, und in der Pathologie der Darmerkrankungen des menschlichen Säuglings ist es eine durch die Arbeiten von Escherich, Heubner, Baginsky u. a. seit langem erhärtete Tatsache, dass in diesem jugendlichen Alter gewisse Spezies dieser Bakterienart durchaus infektiös und nicht die unschädlichen Schmarotzer sind wie im höheren Alter. Es verändert also der längere lokale Kontakt von Bakterien mit Geweben das biologische Verhalten dieser Gewebe gegenüber der betreffenden Bakterienart. Zur Sicherheit wird aber diese Annahme, wenn wir gewisse Vorgänge in der Pathologie der Infektionskrankheiten betrachten. Dort sehen wir, dass durch das Überstehen, beispielsweise eines Typhus, die Darmschleimhaut eine der-

artige Veränderung in ihrem biologischen Verhalten gegenüber dem Typhusbacillus erfährt, dass die gleichen Typhusbazillen, die vorher die Darmschleimhaut invadierten und so den Typhusprozess hervorbrachten, nunmehr jahrelang, wie Bacterium coli, beim normalen Menschen im Darm wuchern können, ohne Störungen zu verursachen. Die Darmschleimhaut ist also vollkommen tolerant für diese sonst so pathogene Bakterienart geworden. Und dasselbe, was hier von der Veränderung der Darmschleimhaut gegenüber Typhusbazillen erwähnt wird, gilt für eine grosse Reihe von anderen Infektionen, so für Cholera, für Dysenterie etc.

„Einen Einblick in die Erklärung dieser merkwürdigen und praktisch so wichtigen Tatsachen scheinen uns unsere eingangs erwähnten Versuche über die lokale Reaktion der Gewebezellen im Anschluss an Bakterieneinverleibung zu bieten. Denn diese Versuche lehren uns, dass die Zellen den Kontakt mit Bakterien durch lokale immunisatorische Reaktionen beantworten. Zu welchem Endresultat, das heisst zu welcher bleibenden Veränderung der Zelle nun aber diese biologische lokale Reaktion des Gewebes führt, das ist bisher noch in keinerlei Hinsicht sicher ergründet. Am nächsten läge ja wohl die Ansicht, dass durch den längerwährenden Kontakt eines Gewebes mit einer bestimmten Bakterienart die Zellen dieses Gewebes die Eigenschaft gewinnen, sofort Antikörper gegen diese Bakterienart zur Verfügung zu haben, sobald diese Spezies die Zelle invadieren will. Diese Ansicht könnte in unseren eingangs angeführten Versuchen, welche beweisen, dass dasjenige Gewebe, mit dem bei unserer Versuchsanordnung der Infektionsstoff zuerst in Berührung kam, sich an der Antikörperbildung hervorragend beteiligt, eine experimentelle Stütze sehen. Für das Bestehen eines solchen Zustandes könnte auch die Tatsache, dass das normale Blut des gesunden Menschen eine so reichhaltige Fundstätte von allen möglichen Schutzstoffen ist, herangezogen werden. Trotzdem aber glauben wir nicht, dass die Jahre hindurch, ja seitens mancher Gewebe und gegenüber gewissen Infektionen das ganze Leben hindurch andauernde zelluläre lokale Resistenz ihre Ursache darin hat, dass die Zellen dieser Gewebe stets und ständig Antikörper produzieren. Vielmehr sind wir gezwungen, anzunehmen, dass es sich hier um eine, in ihrem Wesen uns freilich noch unbekannte, spezifische biologische Umstimmung des betreffenden Gewebes handelt, die in ihrem Endeffekt zu einer Unempfänglichkeit des betreffenden Gewebes, d. h. der Zellen, für einen Infektionsstoff führt[1]. Ob die lokale Antikörperbildung der Zellen, die

[1]) Im Original nur die zweite Hälfte des Satzes gesperrt!

wir in unseren Versuchen beobachten konnten, etwa der ursächliche Anstoss zu einer Veränderung an der Zelle ist, die alsdann in ihrem Endresultate zu einer Unempfindlichkeit derselben auch ohne bleibende Antikörperbildung führt, oder ob die Antikörperbildung nur ein begleitendes Moment der zellulären biologischen Veränderung des Gewebes ist, scheint uns in Übereinstimmung mit Ehrlich noch nicht genügend geklärt. Wenn wir das eben Gesagte an einem konkreten Beispiele erläutern wollen und dafür das Verhalten des Typhusbazillenträgers nehmen, so müsste bei der Richtigkeit der Anschauung, dass die Darmschleimhaut bei einem solchen Individuum ihre Resistenz gegenüber Typhusbazillen der Fähigkeit ihrer Zellen, sofort Typhus-Antikörper zur Verfügung zu haben, verdankt, folgendes der Fall sein: Es würde dann ein solches Individuum deshalb die Typhusbazillen ungestört in seinem Darmlumen beherbergen können, weil seine Darmschleimhaut sofort beim Versuch der Typhusbazillen, in dieselbe einzudringen, bakterizide Antikörper gegenüber diesen Mikroorganismen besitzt und diese abtötet. Wenn dies der Fall wäre, dann müsste dieser Vorgang sich im Blutserum anzeigen, und zwar dadurch, dass ein solcher Mensch, in dessen Geweben täglich Typhusbazillen aufgelöst werden, deren Stoffe resorbieren und demgemäss in seinem Serum einen hohen agglutinierenden oder bakteriziden Titer für Typhusbazillen besitzen müsste. Das ist aber nicht der Fall. Vielmehr haben zahlreiche Untersuchungen seitens der Mitglieder der Kommission zur Bekämpfung des Typhus, so Frosch, Drygalski, Conradi, Lentz u. a., ebenso wie die seinerzeitigen Untersuchungen bei Cholerabazillenträgern ergeben, dass das Blutserum in diesen Fällen keinen erhöhten Agglutinations- oder bakteriziden Titer zeigt. Demgemäss müssen wir annehmen, dass bei solchen Leuten die betreffenden Bakterien überhaupt nicht zum Eindringen in das Gewebe kommen, dass sie sich bei einem solchen Menschen wie unschädliche Saprophyten verhalten und einfach im Lumen gewisser Körperkanäle schmarotzen. Da es sich nun weiter durch epidemiologische Untersuchungen gleichfalls seitens der schon erwähnten Kommission zur Bekämpfung des Typhus und früher bereits bei Gelegenheit der Cholera gezeigt hat, dass die Mikroorganismen bei derartigen Bazillenträgern vollständig ihre Virulenz erhalten haben, indem die Ausleerungen derartiger Bazillenträger im Gegenteil für andere Individuen sehr infektiös sind, so kann auch nicht eine mangelnde Virulenz der Mikroorganismen die Ursache für ihr Nichteindringen in das Gewebe des „Bazillenträgers" sein. So bleibt zur Erklärung nur die obige zweite Annahme übrig, dass das Gewebe solcher Personen eine individuelle Toleranz erworben hat. Ein Einblick, wie dies möglich ist, geben uns Untersuchungen von Eisenberg, R. Pfeiffer u. a. Diese Unter-

suchungen beziehen sich allerdings auf pflanzliche Zellen, das heisst Bakterien. Aber sie lehren uns, dass die lebende Zelle bei längerem Kontakt mit einem ihre biologische Eigentümlichkeit spezifisch schädigenden Agens sich in ihrem Verhalten in ganz spezifischer Weise dahin verändert, dass dieses Agens seine Wirkung auf die Zelle verliert[1]). So sehen wir beispielsweise, dass Pyocyaneus- oder Typhusbazillen, wenn wir sie lange Zeit fortlaufend in Berührung mit Immunserum lassen, das auf diese Bakterienarten bakterizid wirkt, also ein Gift für sie darstellt, zuletzt sich derart umänderten, dass sie von diesem Serum nun nicht mehr abgetötet werden. Die Zelle ist also unempfindlich geworden. Einen ganz analogen Vorgang hat H. Kossel angeführt. Er will beobachtet haben, dass rote Blutkörperchen von Kaninchen, für welche Aalserum ein sehr starkes Gift ist, von diesem Gifte nicht mehr beeinflusst wurden, wenn sie von solchen Kaninchen stammten, die vorher lange Zeit mit Aalserum vorbehandelt worden waren. Freilich ist diese Beobachtung von Kossel, soweit wir die Literatur übersehen, bisher vereinzelt geblieben.

„Jedenfalls aber — und das scheint uns praktisch sehr wichtig — geht aus den bisherigen Immunitätsversuchen hervor, dass eine derartig bleibende zelluläre Umstimmung gewisser Gewebe des Organismus das Massgebende ist für eine langandauernde Immunität gegenüber solchen Infektionen, von denen eine Tierspezies spontan ergriffen wird, und zweitens, dass derartige Umstimmungen, sei es künstlich, sei es spontan, bisher nur beobachtet wurden bei der Einführung der lebenden Erreger der betreffenden Infektionen.

„Wir werden sofort weiter unten noch auf die Wichtigkeit des Punktes, ob eine Mikroorganismenart einen Organismus spontan oder nur experimentell zu infizieren vermag, zu sprechen kommen. Jedenfalls ist dieser Punkt in immunisatorischer Hinsicht bisher gar nicht berücksichtigt worden. Und doch ist dieser Unterschied im immunisatorischen Verhalten seitens solcher spontan infizierenden Mikroorganismen dadurch ausgesprochen, dass wir gegen sie eine spontan empfängliche Tierart nur mittels lebender, nicht aber abgetöteter Mikroorganismen aktiv für längere Zeit immunisieren können. Einige Beispiele, wie die künstliche Immunität des Rindes gegen Tuberkulose, des Schafes und Rindes gegen Milzbrand, des Schweines gegen Schweinerotlauf oder Schweineseuche, des Menschen gegen Pocken oder Lyssa, der Ratten gegen Pest (Kolle), werden die Richtigkeit dieses Satzes erweisen. Bei keiner dieser spontan unter den betreffenden Tierarten vorkommenden Infektionen gelang es bisher, mittelst abgetöteter Kulturen Impf-

---

[1]) Im Original nicht gesperrt!

schutz zu erzielen, wohl aber ist dies mittelst der lebenden Erreger möglich.

„Worin dieser durchgreifende Unterschied in der Wirkung der lebenden Infektionserreger gegenüber den auch schonendst abgetöteten Mikroorganismen beruht, scheint uns noch in keiner Art und Weise genügend geklärt zu sein. Das steht jedenfalls fest, dass bei der bleibenden Immunität gegenüber einer Infektion, welche, wenn wir so sagen dürfen, für eine Spezies homolog ist (das heisst, dass Individuen dieser Spezies an ihr spontan und nicht nur bei artefizieller Infektion im Experiment erkranken), eine dauernde Immunität bisher nur mit lebenden Infektionserregern erzielt werden konnte. Und ebenso sicher ist, dass bei dieser dann lange andauernden Immunität, welche die praktisch wichtige Immunität ist, neben dem allgemeinen Auftreten von spezifischen Stoffen im Blutserum, die bisher fast ausschliesslich berücksichtigt wurden, die von uns in der vorliegenden Arbeit besprochene spezifische, lokale Umstimmung gewisser Gewebe, das heisst der Zellen, einhergeht, die bisher im Gegensatz zu den Stoffen des Serums unserer Untersuchung nicht zugänglich war. Ob diese bleibende Umstimmung der Zellen nicht das Wichtigere ist und ob, wie es bisher scheint, diese zelluläre Umstimmung bei spontan infizierenden oder wie wir sie nennen möchten für eine Tierart homologen Infektionsstoffen nur seitens der lebenden, wenn auch abgeschwächten, nicht aber seitens abgetöteter Mikroorganismen hervorgebracht werden kann, das müssen weitere Forschungen lehren. Wir haben es hier mit so feinen biologischen Vorgängen zu tun, und die näheren Bedingungen, die nötig sind, damit ein Mikroorganismus ein lebendes Wesen spontan krank macht, sind uns zum Teil noch so unbekannt, dass es verfrüht wäre, auch nur Vermutungen in dieser Beziehung zu äussern. Jedenfalls aber besteht, worauf Theobald Smith in diesem Jahre in seinem interessanten Vortrage auf dem Internationalen Kongress in St. Louis hinwies, durchaus kein direkter Zusammenhang zwischen der Virulenz eines Mikrooganismus für eine Tierspezies im Experiment und seiner Fähigkeit, spontan eine Epidemie unter dieser Tierart zu erregen. So kennen wir beispielsweise Bakterien, wie die Erreger der Schweineseuche, welche für Mäuse so virulent sind, dass im Experiment bei Fütterung oder jeglicher Applikation ein oder höchstens ein paar Keime genügen, um jedes Tier an fortschreitender Infektion zugrunde gehen zu lassen, und trotz der grossen Verbreitung der Schweineseucheerreger in der Natur kommt niemals spontan eine ausgebreitetere Infektion mit diesen Erregern bei Mäusen vor. Wir könnten dieses Beispiel für viele andere Bakterien- und Tierarten noch erweitern. Es liegen also bei der Wirkung spontan infektiöser Mikroorganismen auf ihr homologes Gewebe Verhältnisse vor, die wir noch

nicht beherrschen und die offenbar in einer lokalen Beschaffenheit gewisser Gewebe, der Tierart, vor allem der Eingangspforte bei spontanen Infektionen begründet sind. Von diesem Gesichtspunkte aus ist das experimentelle Studium der lokalen Immunität der Gewebe gegenüber gewissen Infektionserregern für die Praxis so ungemein wichtig, einer Immunität, die, wie wir sahen, mit der „Serum-Immunität" nicht identisch ist."

Hier ist der Ort, auch einer Stelle in einer der **Citron**schen Arbeiten nochmals zu gedenken, die oben, S. 972, berücksichtigt wurde.

Dort, bei der Kritik der antiaggressiven Immunität, haben wir Citron als Verfechter der Lehre von der bakteriolytischen Immunität kennen gelernt. Citron hat freilich, wie Bail mit Recht hervorhebt, seine Vorstellungen meist nur andeutungsweise, ja sogar in wenig eindeutigen Worten wiedergegeben, bis zu dem Grade, dass man in Verlegenheit kommen könnte den Nachweis zu erbringen, dass er alle Erscheinungen der Immunität wirklich durch die Bakteriolyse erklären will. Dass Citron wirklich auf dem Boden der genannten Immunitätslehre stand, dürfte man trotzdem annehmen, da Bail, der Citron durchaus als Anhänger ebendieser Lehre bekämpft hat, wegen der Zuteilung Citrons zur Pfeifferschen Schule nie Widerspruch erfahren hat. Wie S. 972 erwähnt, hat Citron in einer seiner letzten Arbeiten allerdings von einer histogenen Form der Immunität gesprochen; ob er auch diese noch für eine lytische hält, erfahren wir nicht. Da er sie mit der Immunität gegen die Blattern vergleicht, und mit dieser selben Immunität auch jene verglichen wurde, die Wassermann und Citron im obigen Zitate als neue, nichtlytische geschildert haben, so mag der Schluss naheliegen, es habe Citron diese neue Immunität gemeint. Die Voraussetzung, dass dies auch sonst der Fall gewesen, würde manche schwerverständliche Stelle verständlich machen. Merkwürdigerweise fehlt aber jeder sichtliche Zusammenhang der Aggressinstudien Citrons mit jener bedeutungsvollen Studie von Wassermann und Citron, der das obige Zitat entstammt. Sollte Citron seine histogene Immunität tatsächlich im Sinne dieser Arbeit aufgefasst haben, dann träfe er sich vollständig mit unserer Annahme einer antitoxischen Adaptations-Immunität der Gewebe.

Bemerkungen, die mit der Annahme dieser Immunität eine nahe Verwandtschaft zeigen, haben wir nachträglich auch schon bei **Deutsch** und **Feistmantel** gefunden. Nachdem sie die Gewöhnung an gewisse nicht bakterielle Gifte besprochen haben, fahren sie fort (S. 6):

„Alle diese Immunisierungen unterscheiden sich von jenen sog. Giftangewöhnungen, d. i. von jener auffallenden Resistenz des Tierkörpers, welche nach Zuführung von steigenden Dosen vieler anorganischer

Gifte diesen gegenüber zustande kommt (Arsen, Alkohol, Alkaloide), durch das regelmässig im Serum beobachtete Erscheinen der Antitoxine und wurde auch von Behring versucht, die Giftimmunität des Tierkörpers von dem Gehalte des Blutserums an Antitoxinen abhängig zu ersehen. Nachdem aber einerseits bei Pferden während der Immunisierungsperiode hoher Antitoxingehalt des Blutes und gleichzeitig eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Gifte (Behring) öfters beobachtet wurde, anderenteils aber eine Giftfestigkeit des Tieres auch nach vollständigem Verschwinden der Antitoxine aus dem Blute bestehen kann und der Organismus einzelner immunisierter Tiere überhaupt nicht zur Bildung von Blutantitoxinen anzuregen ist, muss heute die Produktion der Blutantitoxine bloss als eine Teilerscheinung der Immunisation angesehen werden, welche ohne Bedeutung für das Tier selbst, bloss als eine in einer bestimmten Weise ausgesprochene Hypersekretion des künstlich überimmunisierten Tierkörpers anzusehen ist. Die Giftfestigkeit selbst ist als Abnahme der Giftempfindlichkeit der tierischen Zellen zu bezeichnen, wie solche Empfindlichkeitsveränderungen eine allgemeine Eigenschaft aller Arten von tierischem Protoplasma darstellen.

„Calmette und Deléarde wiesen nach, dass das Blut von Fröschen, welche durch allmähliche Abrinzufuhr gegen eine tödliche Giftmenge immunisiert worden waren, nicht nur kein Antitoxin, sondern unverändertes, im Mäusekörper aktiv wirksames Abringift enthält; hier muss tatsächlich ein Fall von Unempfindlichkeit früher sensibel gewesener Gewebe vorliegen und muss diese Giftimmunität der histogenen, dem Gewebe eigenen Immunität, zugezählt werden“.

Es war bis jetzt in diesem Abschnitt nur von Immunität die Rede. Bail hat der Immunitätsforschung der letzten Jahre vorgeworfen, sie habe ausschliesslich den Begriff der Immunität auf Kosten des Begriffs der **Infektiosität** ihre Aufmerksamkeit geschenkt. Bail meint, dass man nur deshalb so lange im Streit über das Wesen der Immunität habe liegen können, weil eine klare Vorstellung über den Vorgang fehlte, der erst zur Immunität führt, den Vorgang eben der Infektion. Er selbst glaubt dadurch zu seiner neuen Auffassung der Immunität gekommen zu sein, dass er der Infektiosität in der Aggressivität diese fehlende klare Vorstellung zugrunde legte. Nun sind wir freilich der Meinung, dass Bail sich hierin selber täuscht; Bail ist von einer Theorie der Immunität ausgegangen, der humoralen; er hat sie als unhaltbar erkannt und nach einer anderen gesucht; diese bot sich ihm in Gestalt der Phagozytentheorie dar; und als Ergänzung dieser ist die Aggressintheorie entstanden. Wir halten auch den Weg, den die Lehre von Infektion und Immunität gegangen ist, ihren Ausgang nämlich vom Stadium der Immunität für den natürlichen. Denn die Grund-

frage lautete nicht: warum vermehren sich die Bakterien im lebenden Körper? sondern: warum vermehren sie sich nicht. Die Vermehrung ist das Natürliche, und das Problematische ist der Tod. Freilich wird niemand bestreiten, dass eine ausgereifte Lehre von Infektion und Immunität ihren beiden Hauptbegriffen in gleicher Weise gerecht werden muss.

Die humorale Theorie, gegen die gerade Bail sich wendet, hat aber tatsächlich auch die Infektiosität, als Fähigkeit zu reichlicher Rezeptorenproduktion, theoretisch durchaus befriedigend erklärt; dass die Erklärung mit den Tatsachen in vollem Widerspruche steht, ist allerdings ein schlagender Beweis auch gegen die Auffassung der Immunität, die diesen Begriff der Infektiosität gezeitigt hat. Aber hat es dieses Beweises wirklich noch bedurft? Hätte die Prüfung der Verhältnisse bei immunen Tieren nicht längst zur selben Überzeugung führen müssen, wenn man sich nicht immer wieder auf gewisse Fälle versteift hätte, die wir jetzt als Ausnahmefälle kennen? Und was ist denn tatsächlich zunächst geschehen, als die Humoralpathologie in Pfeiffer ihr Interesse der Infektiosität zuwandte? Sie ist in den Augen des Autors bestätigt worden.

Was hat aber auf der anderen Seite Bail selbst durch seine klarere Fassung des Infektionsbegriffes für die Phagozytentheorie erreicht? Wir wissen nach seinen neuesten Äusserungen kaum mehr, ob er selbst noch daran glaubt, das Wesen der Infektiosität geklärt zu haben; uns scheint dies nicht der Fall zu sein. Nach unserer Überzeugung liegt das bleibende Verdienst Bails anderswo; nicht darin, die Tatsächlichkeit der „Aggressivität“ in ihrem ursprünglichen Sinne erwiesen, sondern darin, neue Beweise erbracht zu haben — denn ältere lagen schon, freilich unbeachtet, seit langem vor —, dass es eine neue Immunität gibt, die weder humoral (oder bakteriolytisch) noch phagozytär (oder antiaggressiv) ist, nämlich eine antitoxische Immunität, vielleicht in der besonderen Form einer Gewebsanpassung. Gibt uns diese neue Erkenntnis nun vielleicht einen Fingerzeig, der uns zu besserer Einsicht in das Wesen der Infektion verhelfen könnte?

Wir haben die Frage offen gelassen, inwiefern nicht neben der ebengenannten neuen Art von Immunität noch andere Arten existieren, insbesondere die phagozytäre, vielleicht als antiaggressive. Bei der erhöhten Ungewissheit unserer Ansichten über die Immunität ist es natürlich schwer, zu der Frage nach dem Wesen der Infektiosität Stellung zu nehmen.

Bisher ist der Begriff der Infektiosität aus dem der Immunität durch Antithese, durch einfache Umkehrung gewonnen worden, für die zelluläre wie für die humorale Theorie. Können wir auf diese Weise aus

unserer neuen Vorstellung über Immunität vielleicht auch einen neuen Begriff der Infektion gewinnen?

Der Schluss mag naheliegen: Beruht die Immunität auf Unempfindlichkeit gegen Gifte, so ist die Infektion eben diesen Giften zuzuschreiben.

Wir brauchten bloss an die Stelle der Bailschen ungiftigen Aggressine mit reiner Wirkung auf die Leukozyten Gifte zu setzen mit „aggressiver" Komponente, dieselben Gifte, gegen die die antitoxische Immunität gerichtet ist. Für die Fälle, wo trotz der erworbenen allgemeinen Unempfindlichkeit gegen das Gift die Bakterien sich vermehren, müssten wir bloss des weiteren annehmen, dass die Immunität der nichtleukozytären Gewebe leichter eintreten kann, als die der phagozytierenden Leukozyten.

Aber wir dürfen uns nicht verhehlen, dass wir hier eigentlich ausser der rein antitoxischen Immunität eine zweite angenommen haben, die zwar auch eine antitoxische ist, aber nicht nur eine antitoxische: wir meinen die Phagozyten-Immunität. Mit den Phagozyten ist freilich nichts anderes vorgegangen als mit den anderen Körperzellen: sie haben sich an ein Gift gewöhnt. Dieser Vorgang der Giftgewöhnung ist aber hier von ganz anderer Bedeutung als bei den übrigen Zellen, weil eben die Phagozyten allein zu den Giftproduzenten, den Bakterien, ein unmittelbares Verhältnis haben, nämlich das eines Schutzorganes; die antitoxische Immunität erscheint also in diesem besonderen Fall zugleich als eine antibakterielle, immer vorausgesetzt, dass Gifte den Bakterien den Sieg über die Phagozyten ermöglichen. Also erst, wenn wir in der antitoxischen Immunität eine antibakterielle Teilimmunität nachweisen, kann sie als eine Immunität gelten, die auch das Problem der Infektiosität vollkommen löst.

Um Missverständnisse zu vermeiden, sei folgendes ausdrücklich bemerkt: Wir haben oben gesehen, dass die Wirkung des I. Bailschen Grundversuches, der Infektionsbeförderung, wenigstens in gewissen Fällen zum guten Teil auf Endotoxine zurückzuführen ist. Die Infektionsbeförderung durch Endotoxine, d. h. durch Gifte, die erst nach dem Untergang der Bakterien zur Wirkung gelangen, kommt aber nur unter den unnatürlichen Verhältnissen eben dieses Versuches als Ursache des Überwucherns der Bakterien in Betracht, oder, unter natürlichen Verhältnissen, nur in den Ausnahmefällen, wo, etwa mit der Nahrung, grosse Mengen von leicht löslichen Bakterien auf einmal aufgenommen werden. Gerade für die typisch infektiösen bezw. aggressiven Bakterien, von denen im äussersten Fall ein einziges Individuum zur erfolgreichen Infektion genügt, kann von einer Erklärung der Infektiosität durch Endotoxine nicht die Rede sein; hier muss es sich —

darin kann man Bail nur beipflichten — um ein echtes Sekretionsprodukt handeln, wenn die Infektiosität überhaupt auf einer Abgabe von Substanzen an die Umgebung beruht. Dieses „wenn" unterscheidet, abgesehen von der Annahme, dass es sich bei diesen problematischen Sekretionsprodukten unserer Meinung nach um Toxine handelt, unseren Standpunkt von dem Bails, der ausser dieser Möglichkeit einer Sekretions-Immunität keine andere kennt, während für uns eine solche zu bestehen scheint, wie wir bald auseinandersetzen werden. Beschäftigen wir uns erst mit der zuletzt entwickelten Hypothese, nach der die Bakterienvermehrung auf Abgabe phagozytosebefördernder Gifte beruhe.

Soll diese Erklärung genügen, so muss ein strenger Parallelismus von Infektiosität (bezw. Aggressivität) und Widerstand gegenüber der Phagozytose zu erweisen sein. Vom Nachweis eines solchen Parallelismus sind wir aber weit entfernt. Ja, es sind längst Daten bekannt, die keinen Zweifel darüber bestehen lassen, dass Bakterien von der gleichen Infektiosität sich den Phagozyten gegenüber ganz verschieden verhalten können; und die Forschungen, die in dem Kapitel über Aggressine wie in dem über Opsonine besprochen wurden, haben das aufs neue bewiesen — wir kommen gerade auf diese Forschungen sofort zurück.

Diese Tatsache an und für sich spricht keineswegs etwa gegen die Schutzrolle der Phagozyten überhaupt. Die Wirkung der Aggressine auf die Leukozyten und dementsprechend auch die Gegenwirkung antileukozytärer Bakterienprodukte kann man sich ja von vornherein in sehr verschiedener Weise denken:

1. Es könnten diese Bakterienprodukte — und diese Möglichkeit scheint Bail vor allem ins Auge gefasst zu haben — auf die Leukozyten negativ chemotaktisch wirken.

2. Sie könnten aber auch die amöboide Bewegung der Leukozyten, welche Vorbedingung der Phagozytose ist, lähmen.

3. Sie könnten ferner ganz im allgemeinen toxisch die Lebensäusserungen der Leukozyten herabsetzen und so die Phagozytose oder doch die intrazelluläre Verdauung stören.

4. Sie könnten des weiteren zwar die Phagozytose unbehindert lassen, aber ein allgemein wirkendes, intrazelluläres Ferment (Cytase, Alexin) unwirksam machen.

5. Sie könnten endlich spezifische Antikörper der Leukozyten neutralisieren.

Aber eines schliesst das verschiedene Verhalten der Phagozyten gegenüber verschiedenen Bakterien sicher aus, nämlich die Annahme eines einheitlichen Abwehrmittels der Bakterien, wie sie in Bails Aggressintheorie gegeben ist.

Metschnikoff selbst hat auf die Ausnahmestellung zweier sehr infektiöser Bakterien aufmerksam gemacht, der Erreger des Schweinerotlaufs und der Mäuseseptikämie, die beide zwar von den Phagozyten ausserordentlich leicht gefressen werden, aber der intrazellulären Zerstörung nicht verfallen, vielmehr trotz der Phagozytose weiterleben, sich vermehren und schliesslich aus der Zelle sich befreien. Andere infektiöse Bakterien widerstehen zwar der Aufnahme in die Zellen, sie sind aber nicht imstande, die Phagozyten, wie es die Metschnikoffsche und die Bailsche Regel will, von der Invasionsstelle fernzuhalten; die Bailsche Schule selbst hat dies beim Streptococcus erfahren müssen.

Umgekehrt ist seit Jahren bekannt, dass Abhaltung der Phagozyten noch lange nicht Septikämie bedingt; das Gift des Tetanus ist gegenüber den Phagozyten exquisit negativ chemotaktisch; es schützt den Tetanusbacillus auch vor dem sofortigen Untergang; aber es genügt nicht, um ihn zu schrankenloser Vermehrung zu bringen. Ähnliches gilt für Diphtherie.

Wir kommen dadurch zum Schluss: Wie das Ausbleiben der Erkrankung eines höheren Organismus nach Bakterieneinverleibung auf verschiedenen Arten von Immunität beruhen kann, so ist auch die Ursache der „Bakterien-Immunität", die der Infektionstüchtigkeit zugrunde liegt, nicht immer dieselbe.

Diese Bakterien-Immunität mag zum Teil auf Stoffe zurückzuführen sein, denen ausschliesslich, wahrscheinlich aber nur als Nebenwirkung, eine Schädigung der Phagozytose eigen ist. Sicher kommen aber andere Ursachen des Widerstandes vor. Welcher Natur sie sind, ist noch zu erforschen. Vielleicht ist auch hier und dort Resistenz gegen die lytischen Kräfte mit im Spiel. Temperaturverhältnisse und Ernährungsbedingungen sind in gewissen Fällen sicher von Bedeutung.

Besonders wahrscheinlich ist uns aber eine andere Art der Bakterien-Immunität geworden, die der Adaptations-Immunität der Gewebe auf seiten des Wirtstieres entspricht, **eine Bakterien-Immunität durch strukturelle Anpassung;** und zwar eine strukturelle Anpassung, die weit über vermehrte Abstossung von antilytischen Rezeptoren oder von Aggressinen hinausgehen, ja sogar optisch wahrnehmbar werden kann.

Die Tatsachen, auf die sich diese Vermutung gründet, sind die folgenden:

Zum erstenmal ist dieser Gedanke in mir beim Studium der Bailschen Angaben über die „tierischen" Bazillen aufgetaucht. Wie oben mitgeteilt ist, hat Bail schon vor längerer Zeit gefunden, dass ein Bakteriumstamm, der gut agglutinabel ist, im Tierkörper im Verlaufe weniger Stunden inagglutinabel wird; in der Arbeit über

Typhus und Cholera, die wir im dritten Kapitel eingehend analysierten, wurde dann Analoges für das Verhalten gegenüber der lytischen Serumwirkung festgestellt; Bail selbst, dem in diesen Dingen sicher ein Urteil wie wenigen zusteht, hält eine Erklärung durch die humorale Theorie für gänzlich ausgeschlossen; die Veränderung war besonders bei der virulenteren der beiden untersuchten Bakterienarten, beim Typhusbakterium ausgeprägt. Die bekannte Virulenzsteigerung durch Tierpassage kommt hierdurch in ein neues Licht. Ob diese „tierischen" Bazillen sich beim Versuch in vitro auch gegenüber der Phagozytose wie gegenüber der Serumwirkung anders verhalten als Kulturbazillen, hat Bail nicht untersucht, wie ihm die eigentümliche Veränderung überhaupt nur als störende Komplikation der Versuche erschien, deren Aufklärung füglich späteren Zeiten überlassen werden könne. (Wir haben noch bei der Kritik der Bailschen Arbeiten uns vermutungsweise dahin ausgesprochen, dass die Anpassung an den Tierkörper manche Erscheinung in den Bailschen Experimenten erklären könnte, für die Bail die Entstehung „tierischer" Generationen nicht in Anspruch nimmt.)

Die Entdeckung der tierischen Bazillen durch Bail musste an die Beobachtung der Metschnikoffschen Schule (Bordet, Nr. 2) über Kapselbildung virulenter, meist kapselloser Bakterien im Tierkörper erinnern. Sie musste aber ganz allgemein von neuem gegen den Versuch in vitro misstrauisch machen.

Da nun diejenigen neueren Theorien, die ausser der Bailschen, und scheinbar mit besserem Erfolg als diese, die Infektiosität mit der Phagozytose in Zusammenhang brachten, sich hauptsächlich auf Versuche in vitro stützten, konnten wir auch ihnen gegenüber nicht ohne Bedenken bleiben. Es fiel uns, wie man sich erinnert, auf, dass Wright in vitro für wenig und stark infektiöse Bakterien so ziemlich denselben Grad der Phagozytose fand; diese Tatsache hat Neufeld und Rimpau veranlasst, die Wrightschen Opsonine als Stoffe des normalen Serums hinzustellen, die für die Widerstandskraft des Körpers ohne jede Bedeutung seien. Die amerikanischen Mitarbeiter Wrights haben dann freilich ein umgekehrtes Verhältnis zwischen Infektiosität und Grad der Phagozytose feststellen wollen; wir hielten ein skeptisches Verhalten in dieser Frage für angezeigt; denn die Zahlen Wrights beanspruchen nach wie vor Geltung, und Wright hat für Pestbazillen mit Menschenleukozyten ganz beträchtliche Werte erhalten (anzunehmen, dass sein Stamm avirulent gewesen sei, haben wir keinen Grund).

Die neueste Zeit hat nun zwei Mitteilungen gebracht, die uns in unseren Ansichten nur bestärken können; wir haben ihrer in einem

Nachtrag zum Kapitel über die Opsonine schon kurz Erwähnung getan. Sie sind um so wertvoller, als sie von ganz unabhängigen Autoren stammen. Wir meinen die Mitteilungen von Löhlein, sowie Gruber und Futaki.

Die Autoren haben die Versuche mit Leukozyten von Tierarten angestellt, für die die Infektiosität der verwendeten Bakterienart leicht ermittelt werden konnte, was bei Wrigths Versuchen am Menschen natürlich ausgeschlossen war.

Sie zeigen in völliger Übereinstimmung, dass die von der Opsonin- wie von der Bakteriotropintheorie vorausgesetzte Gleichung: Infektiosität = Unzugänglichkeit gegenüber der Phagozytose für den Versuch in vitro nicht besteht, wenn man Kulturbazillen verwendet, dass vielmehr infektiöse wie nichtinfektiöse Keime in gleicher Weise in vitro phagozytabel sind.

Sie zeigen aber ferner, dass diese Verhältnisse gelten für die „tierischen" Bazillen, d. h. dass die Bakterien, wenn sie infektiös sind, sich im Tierkörper im Verlauf einiger Stunden so verändern, dass sie der Phagozytose unzugänglich werden, während nichtinfektiöse der Phagozytose dauernd zugänglich bleiben und so zugrunde gehen. Die tierischen Bazillen leisten auch in vitro der Phagozytose Widerstand. Sie zeichnen sich vor den Kulturbazillen — so weit untersucht, also der Pest- und Milzbranderreger — schon morphologisch, nämlich durch den Besitz einer Kapsel aus.

Man hätte vielleicht nach Feststellung des ganz verschiedenen Verhaltens ein und desselben Bakterienstammes in vitro und in vivo glauben können, es bestätige sich hier die Vermutung Bails, die zu abschlägigen Urteilen mehrfach Veranlassung gab, die Vermutung nämlich, dass die Aggressivität sich erst im Kampf mit dem infizierten Organismus entwickele. Das Wesen der Infektiosität enthüllt sich nun allerdings tatsächlich erst im Verlauf der Infektion, aber nicht im Sinne Bails; freilich ist die gesteigerte Aggressinbildung durch die genannten Experimente nicht ausgeschlossen; sie ist bei ihnen überhaupt nicht berücksichtigt worden; es besteht für sie aber nur geringe Wahrscheinlichkeit; denn erstens zeigen sich tierische Bazillen gegenüber der Phagozytose in vitro refraktär, bevor sie Zeit hatten, grössere Mengen von Aggressin auszuscheiden; dann aber ist eine Kapselbildung nachgewiesen; diese scheint mit der Annahme einer gesteigerten Sekretion von Aggressin nicht gut vereinbar. Andererseits ist die Kapselbildung eine Veränderung, die ihrerseits durchaus den Charakter einer Schutzvorrichtung des Bakteriums trägt.

Das Bakterium ist also immun geworden, also infektiös; es hat

die Immunität aber durch eine strukturelle Adaptation erreicht, wie wir vermutet haben.

Dass man auch hier noch auf unerwartete Schwierigkeiten gefasst sein muss, zeigt aber schon die weitere Verfolgung des Verhältnisses von Kapselbildung und Infektiosität durch Gruber und Futaki, deren Ergebnisse wir oben ausführlich mitgeteilt haben (S. 771 ff.); es ergab sich dort, dass die Milzbrandbazillen, wenn sie einmal eine Kapsel gebildet haben, auch im immunen, wenigstens im natürlich immunen Organismus sich halten können; es muss also der natürlich immune Organismus imstande sein, die Bakterien, bevor noch die Kapsel gebildet ist, zu vernichten. Wir können vorläufig annehmen, dass die Kapselbildung einen besonders hohen Grad von Immunität verleiht, der, durch Aufenthalt in einem wenig resistenten Tier einmal zustande gekommen, auch in sehr resistenten Tieren die Vermehrung ermöglicht, dass aber gegenüber empfindlichen Tieren schon eine unsichtbare Eigentümlichkeit der Struktur, deren extreme Ausgestaltung vielleicht in der Kapselbildung sichtbar wird (und auch dies wohl nur in Ausnahmefällen), genügt.

Wir sind auch hier in der Lage, auf eine Veröffentlichung zu verweisen, die, sogar schon vor längerer Zeit[1]), zu ähnlichen Gedankengängen gekommen ist. Es ist das Lehrbuch von Deutsch und Feistmantel, dessen allgemeinere Erörterungen wir schon früher auf aussichtsreichen Wegen sich bewegen sahen. Wir meinen die Stelle (S. 18):

„Die Virulenz eines Bakteriums ist nach unseren bisherigen Erfahrungen als der Ausdruck des Immunitätsgrades des Bakteriums gegenüber einem empfindlichen Tierkörper aufzufassen; wenn wir eine Bakterienart in mehreren Passagen durch einen Tierkörper durchschicken, so wird diese Art an die bakterienfeindlichen Substanzen des Organismus (seien es humorale oder zelluläre Substanzen) gewöhnt, d. h. gegen dieselben immunisiert. Dem Protoplasma der Bakterien, als einzelligen Organismen, wohnt dieselbe Labilität und Akkommodationsfähigkeit inne, wie den Körperzellen; ebenso wie diese letzteren durch spezifische bakterielle Reize zur Produktion solcher Substanzen veranlasst werden, durch welche die schädliche Wirkung jener Bakteriengifte paralysiert wird, ebenso wird das Bakterium nach längerer oder öfterer Einwirkung bakterienfeindlicher Kräfte des Tierkörpers diesen gegenüber widerstandsfähiger. Einzelne Tatsachen deuten darauf hin, dass auch diese Widerstandskraft in einer sekretorischen Fähigkeit ihren Ausdruck

[1]) Ich bin erst nachträglich beim Suchen nach Stützpunkten für meine Überzeugung auf sie gestossen.

findet; wenigstens wurde von Danysz nachgewiesen, dass die an Arsenlösungen gewöhnten (immunisierten) Bakterien auf die Reizwirkung des Arsens mit der Produktion von Schleimhüllen reagieren, welche Tiere höhere Affinität zu dem Arsen besitzen, als das Bakterium selbst, und daher das Gift von dem Protoplasma des Bakteriums abhalten. Die einhüllenden Kapseln, wie dieselben bei vielen Bakterien (Streptococcus, Pneumococcus, Anthraxbacillus) bei ihrem Wachstum im infizierten lebenden Blute und in den Gewebsflüssigkeiten als konstantes Merkmal der Virulenz beobachtet werden, können als Produkte der abwehrenden Sekretionstätigkeit der Bakterien gedeutet werden. Spritzt man von einer Anthraxbazillenagarkultur eine gewisse Menge (z. B. 1/10 Öse) einem Meerschweinchen in die Peritonealhöhle ein, so beobachtet man, dass die Mehrzahl der infizierten Keime, wohl hauptsächlich wegen der brüsken Übertragung in das hemmende Medium, binnen kurzem vernichtet werden. Erst nach einigen Stunden beginnt die Vermehrung der erhalten gebliebenen Keime, und mikroskopische Präparate zeigen, dass sich auf dem Infektionsfelde eine neue Rasse von Bazillen entwickelt hat, nämlich von mit Kapseln umgebenen Bazillen, welche keinerlei Wachstumshemmungen mehr ausgesetzt sind und das Tier binnen kurzem töten."

Bei Deutsch und Feistmantel kommt nur der Gegensatz dieser besonderen Art von „Sekretions"-Immunität gegenüber der anderen gewöhnlichen, nämlich seiner „Lysin"-Immunität, die mit der Aggressinimmunität von Bail, wie wir sahen, vollkommen identisch ist, nicht so zum Ausdruck, wie in unserer Darstellung, obwohl er doch eigentlich für Deutsch und Feistmantel so gut wie für uns besteht; denn die Sekretion einer schützenden Hülle ist, auch wenn der Schutz in der Bindung bestimmter chemisch wirksamer Stoffe bestände, doch etwas ganz anderes, als die Abgabe eines den Leukozyten gegenüber negativchemotaktischen oder leukotoxischen Lysins bezw. Aggressins. Wir empfinden den Gegensatz der beiden Begriffe jetzt eben stärker, weil wir, dank der Bailschen Theorie, die Leistungsfähigkeit des einen an den Tatsachen gründlich geprüft haben; dabei ergaben sich Schwierigkeiten, die gerade durch den anderen Begriff und, wie uns scheint, nur durch diesen beseitigt werden können.

Auch hier handelt es sich selbstverständlich nur um eine Arbeitshypothese. Man wird aber den angeregten Gedanken künftig nicht mehr ausser acht lassen dürfen. Eine Erklärung für alle Fälle versprechen wir uns von ihm so wenig, als wir für die Immunität eine Zurückführung aller Erscheinungen auf eine einzige Art von Schutzwirkung für möglich halten konnten.

Auch beim Studium der Infektion wird man gut tun, wie bei dem der Immunität, in Zukunft nicht mehr mit allzufesten Vorurteilen an das verwickelte Geschehen heranzutreten, sondern mit jenem Feingefühl für die Winke der Natur, durch das die theoretische Forschung sich allein vor der Erstarrung in dogmatischer Blindheit bewahrt.

Wir schliessen mit einem kurzen Überblick über solche Erscheinungen der neueren Immunitäts-Literatur, die nicht, wie die bisher behandelten, mit dem Anspruch auftreten, die herrschenden Anschauungen durch neue zu ersetzen, die aber, obgleich aufs engste an diese herrschenden Anschauungen angeschlossen, doch geeignet sind, die Forschung auf neue, wenn auch noch unbekannte, möglicherweise mit den eben geschilderten zusammenfallenden Bahnen zu lenken[1]).

Es konnte nur die allerneueste Literatur noch angeführt, und auch von dieser nur ein sehr kleiner, ausgewählter Teil im Text besprochen werden. Wir bitten die Autoren, die sich hierdurch benachteiligt sehen sollten, um Entschuldigung. Die nachstehenden Hinweise werden den Leser immerhin den Weg zu den wichtigeren Neuerscheinungen finden lassen.

Die Beiträge zur Immunitätslehre, die, abgesehen von der bisher besprochenen Literatur, in neuester Zeit erschienen, sind ziemlich zahlreich; eine Auswahl ist im letzten Abschnitt des Literaturverzeichnisses zusammengestellt.

Wenn wir hier auch nur wenige von diesen Beiträgen herausgreifen können, die uns für die Arbeit der nächsten Zeit besonders bedeutsam scheinen, möchten wir auch auf die fernerliegenden, da sie immerhin mit berücksichtigt werden müssen, wenigstens hinweisen.

Über Immunität im allgemeinen handeln die Nummern unseres Verzeichnisses: 159, 161, 171, 172, 180, 185, 188, 202, 208, 209, 224, 228, 231—233, 236—238; mit der Ehrlichschen Theorie beschäftigen sich besonders 164 und 186, 184, 211 und 212, 276b mehr im allgemeinen, eine Reihe von Arbeiten über 1. Antiambozeptoren-

---

1) Dieser Abschnitt hat aus äusseren Gründen kürzer gehalten werden müssen, als eigentlich beabsichtigt war. Die allgemeine Orientierung, die er sich zum Ziel gesetzt hatte, mag teilweise durch die anderen Beiträge über Immunität, die mit diesem im selben Band erscheinen, besonders aber durch den neuerschienenen „Jahresbericht über die Ergebnisse der Immunitätsforschung" von Weichardt (bei Enke, Stuttgart) seine Ergänzung finden.

wirkung (166, 175, 178), 2. Antikomplementwirkung (197) und 3. Komplementoide (179, 202, 203) im besonderen. Über den Stand der Frage der Präzipitine orientiert 163, der Agglutinine 176 und 222; über die physikalische Chemie der Immunität 169, 193—195, 239 und 240. Die Bedeutung der tierischen Zellen haben zum Gegenstand 154, 156—158, 173, 182, 192, (196), 213 und 214 vom theoretischen, 170, 206 und 207, 209 vom praktischen Standpunkt aus. Auf Toxin und Antitoxin beziehen sich 181 und 201, auf die Endotoxine 237, sowie vom Gesichtspunkt der Immunitätspraxis aus 199, 200, 218, 219, 227, auch zum Teil die Studien über die Immunität von Bakterien, bei denen Endotoxine jedenfalls eine grosse Rolle spielen (162, 165, 191, 229, 230); von letzteren ist besonders zu beachten Nr. 191, die den Nachweis eines Ektotoxins bei einem Bakterium (dem der Dysenterie) erbringt, dem man bisher meist höchstens eine Endotoxinproduktion zugetraut hatte.

Auf die Immunität gegen einzelne Infektionen, mit verschiedenen Mitteln, meist unter Voraussetzung der humoralen Theorie erreicht, beziehen sich: Immunität gegen a) Streptokokken: 205, 215; b) Pneumokokken: 226, 235; c) Gonokokken: 167, 168, 216; d) Meningokokken: 189; e) Schweinerotlauf: 220; f) Pest: 155, 174; g) Rhinosklerom: 177; h) Dysenterie: 229; i) Milzbrand: 204, 223, 235; k) Cholera: 221; l) Tuberkulose: 159, 183, 187, 217, 234. —

Was nun die Arbeiten betrifft, die hier noch berücksichtigt werden müssen, so ist zunächst auf seiten der **Humeralpathologie** mehrerer Entdeckungen zu gedenken.

Dass die Bedeutung der Körpersäfte für die Bakterienzerstörung im Tierkörper, wie sie die Humoralpathologie immer noch verteidigt, sehr anfechtbar ist, zeigt schon ein Blick auf die zahlreichen älteren Arbeiten, die die Bakteriolyse bei verschiedenen Infektionen nachzuweisen suchen; man sehe etwa in der S. 709 zitierten neueren Darstellung Friedbergers oder im Band IV, 2 des Kolle-Wassermannschen Handbuches nach, wie mangelhaft die Beweise von jeher waren. Die Literatur, deren Kritik hier unsere Hauptaufgabe war, hat den Eindruck, den man dort gewann, nur verstärkt.

Wir haben oben erwähnt, dass Pfeiffer die humorale Theorie neuerdings durch den Nachweis zu stützen suchte, dass virulente (infektiöse) Bakterien tatsächlich durch besonders reichliche Produktion von Rezeptoren ausgezeichnet sind, die antilytisch wirken. Wir setzen das Urteil hierher, zu dem eine Nachprüfung dieser Angabe in einem Laboratorium führte, das jedenfalls nicht zur prinzipiellen Gegnerschaft Pfeiffers zählt.

Meinicke und Jaffé (204a) sagen zunächst S. 450 oben:

„Weder bei den Agglutinations- noch bei den bakteriziden Versuchen treten Unterschiede in der Bindungskraft virulenter und avirulenter Kulturen zutage“; und S. 463 oben heisst es:

„Wenn unsere Versuche auch nicht sehr zahlreich sind, so kann jedenfalls das mit Sicherheit daraus geschlossen werden, dass die Virulenz einer Cholerakultur mit der Serum erzeugenden Kraft nichts zu tun hat. Denn ein mit dem avirulenten alten Laborstamm „Pfeiffer“ hergestelltes Serum hatte einen höheren Titer als die mit dem homologen hochvirulenten Passagestamm B I erzeugten. Wir kommen also bei Choleravibrionen zu demselben Resultate wie Wassermann bei Typhusbazillen (Kochs Festschrift). Eine Arbeit von Petterson aus dem Pfeifferschen Institut über die Bindungsverhältnisse und Immunität auslösende Kraft von fünf Typhusstämmen ergibt übrigens in den mitgeteilten Versuchsresultaten ähnliche Verhältnisse wie bei unseren Choleraseris. Der Titer der von Pettersen mit kleinen Dosen hergestellten Sera ist sehr niedrig. Mit zwei virulenten Stämmen konnte er bei dieser Vorbehandlung überhaupt keinen nennenswerten Titer erhalten, mit einem der virulenten Stämme aber auch nicht. Also auch seine Versuche bestätigen die Unsicherheit der Methode, ob er gleich diesen Schluss selbst nicht zieht.

„Da nach unseren Versuchen ein Parallelismus zwischen Virulenz, Bindungsvermögen und Serum erzeugender Kraft bei Chol. v. nicht besteht, erledigen sich die zahlreichen theoretischen Erklärungsversuche anderer Autoren über diesen Gegenstand von selbst.“

Zur Kritik der Humoralpathologie gehören auch folgende Bemerkungen von Petterson, die sich auf die Milzbrand-Immunität beziehen (Nr. 213, S. 437): „Eine Bedeutung für die Bakterientötung im Tierkörper kann folglich dem Serum-Immunkörper nicht zuerkannt werden. Zu einer entgegengesetzten Annahme war ich früher allerdings sehr geneigt. Die diesbezüglichen Versuche wurden aber ohne Rücksichtnahme auf die bakteriziden Leukozytenstoffe angestellt und können deshalb für diese Anschauung nicht als beweisend betrachtet werden.“ —

Schon vielfach — am eindringlichsten wohl von seiten Bails — ist aber auch schon der Gedanke ausgesprochen worden, es könnten dereinst die Konstruktionen Ehrlichs, denen die Humoralpathologie zum guten Teil ihre Herrschaft verdankt, sich als unhaltbar erweisen und an Stelle des komplizierten Chemismus ein viel einfacheres Spiel physikalischer Kräfte treten.

Der Abbau an dem Ehrlichschen Lehrgebäude scheint nun eingesetzt zu haben; wichtig ist, dass die bedeutsamsten Schritte auf humoral-pathologischer Seite gemacht worden sind.

Wir gehen auf die Versuche, besonders von Landsteiner (193 ff.), die die Zurückführung der Agglutination auf allgemein verbreitete physikalische oder wenigstens physikalisch-chemische Vorgänge zum Ziele haben, nicht näher ein, da brauchbare Ergebnisse vorläufig fehlen. Dagegen erwähnen wir die Versuche von Manwaring (202), die sich als Vorversuche zu einem physikalisch-chemischen Studium der Hämolyse geben und zu der Leugnung der Komplementoide führten. Es gibt nach Manwaring keine ganz umschriebene Inaktivierungstemperatur, bei der das ganze Komplement sich auf einen Schlag in das inaktive aber bindungsfähige „Komplementoid" umwandelte; es findet vielmehr eine allmähliche Abschwächung des Komplementes statt.

Viel tiefer greift eine Entdeckung, die unabhängig voneinander Moreschi (s. Addenda, S. 1013) und Gay (207 a), ersterer in Pfeiffers Laboratorium gemacht hat. Sie laufen auf nichts Geringeres als auf die Leugnung der Antiambozeptoren und Antikomplemente, sowie der Neisser-Wechsbergschen Komplementablenkung hinaus, indem sie zeigen, dass die Existenz dieser Substanzen, bezw. Vorgänge durch Präzipitationsvorgänge vorgetäuscht wurden, indem sie also an Stelle rein chemischer Bindung einen sicher zum guten Teil physikalischen Vorgang setzen.

Zu diesen Beobachtungen kommt nun eine weitere von Pfeiffer selbst, die nach Pfeiffers eigenem Geständnis bisher jeden Erklärungsversuches von Ehrlichs Standpunkt aus gespottet hat; wir meinen die Beobachtung der antagonistischen Wirkung mit Bakterien ausgefällter Normalsera. Näher auf dieses merkwürdige Phänomen einzugehen, ist hier nicht der Ort; wir bemerken nur, dass Bail, wie oben gezeigt (S. 958), auf Grund eigener Versuche den naheliegenden Gedanken, es könnten hier die Aggressine im Spiele sein, zurückwies und zum Schlusse kam (Nr. 98, S. 328): „Nicht neue Stoffe haben Pfeiffer und Friedberger entdeckt, wohl aber die Existenz der Bakteriolysine (als Stoffe betrachtet) auf das tiefste erschüttert."

Aber auch die **Phagozytentheorie** ist Gegenstand von Meinungsäusserungen geworden, die mit dem bisher Anerkannten mehrfach in Widerspruch geraten und zwar sowohl mit den Vermittelungstheorien, die Leukozyten und Serum zusammenarbeiten lassen und dabei entweder den ersteren nur die Bildung des Komplementes zuschreiben oder auch eine Phagozytose nach Imprägnation der Bakterien mit Immunkörper zugeben, wie auch mit der eigentlichen Theorie Metschnikoffs, die den Leukozyten eine durchaus selbständige, insbesondere von jeder Serummitwirkung unabhängige Fähigkeit der Bakterienvernichtung zutraut.

Wir haben hier zwei Arbeiten im Auge, eine von Lambotte und Stiennon, die andere von Petterson. Beide schreiben, unbe-

einflusst von der Opsonintheorie, den Körpersäften eine grosse Bedeutung zu, ja sie sehen ihre Mitwirkung als unerlässliche Bedingung der intrazellulären Bakterienzerstörung an.

Lambotte und Stiennon (192) finden:

1. Leukozyten allein (gewaschen) sind zwar der Phagozytose, nicht aber der Bakterienzerstörung ausserhalb oder innerhalb der Zellen fähig; ja nicht einmal sensibilisierte Bakterien werden zerstört (ob sie leichter der Phagozytose verfallen, was nach der Opsonin-Literatur der Fall sein müsste, ist nicht angegeben).

2. Bakterio- wie auch hämolytische Eigenschaften kommen nur den Säften zu.

3. Bakterio- oder hämolytische Substanzen oder Komponenten solcher (Alexine, Komplemente) sind aus den Leukozyten nicht zu extrahieren (durch Plattenverfahren, wie durch mikroskopische Beobachtung der Pfeifferschen Granulabildung in vitro und in vivo festgestellt; in vivo beginnt die Granulabildung immer ausserhalb oder wird hier wenigstens vorbereitet (!); dies gilt für die serösen Höhlen und die Gefässe; für erstere auch bei Anwendung der Metschnikoffschen Kautelen zur Vermeidung der Phagolyse).

Petterson (215) kommt, wie gesagt, zu ganz ähnlichen Resultaten; er stellt fest:

1. Immunserum und Leukozyten (und zwar hetero- wie homogene) zusammen injiziert, ergeben stärkere Schutzwirkung als Immunserum oder Leukozyten allein.

2. Das Serum steigert die Phagozytose.

3. Die Zerstörung der Bakterien ist das Werk ausschliesslich der Körpersäfte; die Leukozyten bilden keinerlei bakteriolytische Substanz, auch kein Komplement. Die Granulabildung, auch wenn sie erst innerhalb der Zellen in Erscheinung tritt, ist Folge der Säftewirkung.

4. Dagegen sind die Leukozyten wichtig, indem sie die Bakteriengifte absorbieren und zerstören (intrazelluläre Antitoxine fraglich).

Durch diese Untersuchungen wird die Bedeutung der Leukozyten herabgedrückt; die Phagozytose wäre ein sekundärer Vorgang, der ebensogut unterbleiben könnte. Nur durch Giftzerstörung machen sich nach Petterson die Leukozyten unentbehrlich.

Nach den Beobachtungen anderer Autoren, insbesondere nach denen Löhleins, über die im zweiten Abschnitt berichtet wurde, muss die Behauptung, dass die Leukozyten nicht an sich zur Bakterienzerstörung befähigt seien, stark bezweifelt werden. Ebenso wird man angesichts zahlreicher älterer Beobachtungen, auch von Petterson selbst, die

zweite Behauptung nur mit Reserve aufnehmen, wonach die Leukozyten aller Stoffe bar wären, die zur Bakteriolyse beitragen könnten.

Eines geht aus diesen Arbeiten aber hervor, nämlich, wie verschieden immer noch die Resultate sind, die verschiedene Forscher mit anscheinend einwandsfreier Technik auf ein und demselben Gebiete erhalten. Es scheint wirklich, als ob wir ganz vorne wieder anfangen müssten.

Hierher gehören endlich die Studien von Bartel und Neumann über die Phagozytose der Tuberkelbazillen (156—158). Auch die Tuberkelbazillen verfallen nach den genannten Autoren einer sehr intensiven Phagozytose; die Phagozyten vermögen aber nicht, die Bakterien völlig zu vernichten; nach Tagen, ja Wochen werden die widerstandsfähigsten Individuen wieder frei und beginnen zu wuchern. Wirkungsvolle Gegenwehr leisten nur die lymphozytären Organe.

Wir bemerken nur noch andeutend, dass auch die Praktiker der Phagozytose mehr und mehr Bedeutung schenken. Ich verweise hier auf die Angabe Bumms, der die Streptokokken bei gutartigen Infektionen auffallend oft innerhalb der Leukozyten fand; ganz entsprechend ist der Befund von Lenhartz bei der Cerebrospinalmeningitis; deren Erreger sollte nach den bisherigen Angaben von den übrigen Kokken, die Meningitis erregen, unter anderem durch seine intrazelluläre Lagerung unterschieden sein; diese hat ihm sogar den Namen gegeben. Nach Lenhartz ist diese Lagerung aber keineswegs eine ausnahmslose; sie ist den gutartigen Fällen eigentümlich; da diese aber relativ viel häufiger sind als bei anderen Kokkenmeningitiden, könnte es sich wohl um eine Besonderheit handeln, die mit der Virulenz zusammenhängt. Dass Influenzabazillen gegen Ende der Infektion bei günstigem Ausgang massenhaft in den Zellen liegen, ist vielfach beobachtet worden. Dass es andererseits auch beim Menschen unter natürlichen Verhältnissen einstweilen Ausnahmen von diesem Parallelismus von Heilungstendenz und Stärke der Phagozytose gibt, zeigt die Gonokokken-Infektion.

Sollen wir den Gesamteindruck, zu dem uns unsere kritischen Untersuchungen führen, in einem kurzen **Schlusssatz** zusammenfassen, so müssen wir sagen:

Die humorale Theorie in der herrschenden Form, als Bakteriolysintheorie, scheint von innen heraus, wie durch die Angriffe ihrer Gegner erschüttert zu sein und ins Wanken zu kommen; die Phagozytose wird mehr und mehr beachtet. Dies gilt, wie für die theoretisch-experimentelle, so auch für die kasuistische Literatur; und wenn auch

die Wertschätzung der Phagozytose hier und dort keine rückhaltlose und ausschliessliche ist, sondern vielfach sich mit neuen humoralen Theorien verbindet (Opsonin-, Bakteriotropin-, Aggressintheorie), so tritt sie doch mehr und mehr in den Vordergrund. Vom Ziel ist die Immunitätsforschung aber noch weit entfernt; die Möglichkeiten sind durch die herrschenden Theorien nicht erschöpft. Man wird die Aufmerksamkeit, was das Wirtstier betrifft, vor allem der Möglichkeit antitoxischer Immunität, insbesondere in der Form einer lokalen und einer allgemeinen Gewöhnungs- oder Adaptations-Immunität zuwenden müssen, für den Parasiten andererseits eine ähnliche, strukturelle Immunität als Ursache der Infektiosität neben anderen ins Auge fassen müssen.

Die Probleme der Immunitätslehre gehen in der Alternative: humorale (bakteriolytische) oder zelluläre (Phagozyten-) Immunität nicht auf, wie man es in letzter Zeit für die grosse Mehrzahl der Bakterien (nur die wenigen Ektotoxinbildner blieben ausgenommen) meist angenommen hat. Diese Erkenntnis kann als das Hauptergebnis der jüngsten Forschung und zugleich als Ausgangspunkt der künftigen bezeichnet werden.

Addenda und Corrigenda.

I. Addenda.

1. Zum Literaturverzeichnis, S. 707:

Moreschi, Zur Lehre von den Antikomplementen. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 37. Ebenda 1906.

2. Zum Text, S. 967:

Interessante Aufschlüsse über das Wesen der Beeinflussung der Leukozyten durch die Bakterien gibt ein einfacher Versuch, dessen ich in meiner Originalarbeit Erwähnung tat. Er scheint in vivo zuerst von Bordet (Nr. 2) vorgenommen worden zu sein; ich selbst habe ihn, bevor ich die Versuche von Bordet kannte, in vitro angestellt. Er besteht darin, dass man, in vivo oder in vitro, mit Leukozyten zugleich ein virulentes (aggressives) und ein nicht virulentes (inaggressives) Bakterium zusammenbringt. Man beobachtet in diesem Fall, dass das nichtvirulente Bakterium von den Leukozyten trotz Anwesenheit des virulenten aufgenommen wird, während das letztere sich der Phagozytose entzieht. Da in diesem Versuch beide Bakterien in gleich enge Beziehungen zu den Leukozyten kommen, so kann man schliessen, dass das Ausbleiben der Phagozytose gegenüber dem virulenten Bakterium

1. nicht auf Fernhaltung der Leukozyten beruht; dass es 2. nicht durch eine Lähmung der Beweglichkeit, 3. nicht durch eine schwerere allgemeine Schädigung zustande kommt. Da ferner der Unterschied im Verhalten der Leukozyten gegenüber den beiden Bakterienarten von Anfang an besteht, kann wohl auch nicht auf eine Neutralisation spezifischer intrazellulärer Chemismen abgestellt werden.

Der Verlauf dieses Versuches weist vielmehr darauf hin, dass die Resistenz der virulenten Bakterien eine passive ist, dass sie die Leukozyten nicht zu ihrer normalen Tätigkeit reizen, dass es sich also nicht um eine negative Chemotaxis, sondern um den Mangel einer positiven handelt. Im Versuch in vivo von Bordet schien die Widerstandskraft gegenüber der Phagozytose der Fähigkeit zur Kapselbildung proportional zu sein, von der in vorliegender Arbeit auf S. 770 ff. und 1002 ff. die Rede ist.

II. Corrigenda.

1. Im Literaturverzeichnis:

In Nr. 168 lies Sérothérapie und expérimentale.
In Nr. 170 lies leucocygène und Petite.
In Nr. 173 lies appear, within, hours.
In Nr. 204a lies Meinicke.
In Nr. 206 lies Mikulicz.
In Nr. 227b lies Tizzoni.

2. Im Text:

S. 725, Zeile 7 ist die Zahl 31,0 der Zahl 28,2 anzuschliessen; 33,36 ist zu trennen in 33 und 36.

S. 727, Zeile 1 lese man 26,9 statt 26,0.
„ „ 16 „ „ 0,75 „ 9,75.
„ „ 17 „ „ 5,0 „ 5,9.

S. 745, Zeile 1 von unten lese man Leuk. I statt Leuk. II.

S. 746, Zeile 2, 4, 6, 8, 10 lese man durchwegs Leuk. I statt Leuk. III, IV etc.

S. 758, Zeile 15 lese man 25 statt 18.

S. 758, Zeile 29 lese man 15 statt 0,4.

S. 765 und 766 in den Tabellen lese man an Stelle der Striche in den letzten Kolonnen ∞ (= unendlich).

Autoren-Register.

(Die fettgedruckten Zahlen beziehen sich auf die Literatur-Verzeichnisse.)

A.

B.

D.

E.

G.

H.

L.

M.

N.

O.

P.

Q.

R.

S.

Sach-Register.

A.

B.

C.

D.

E.

H.

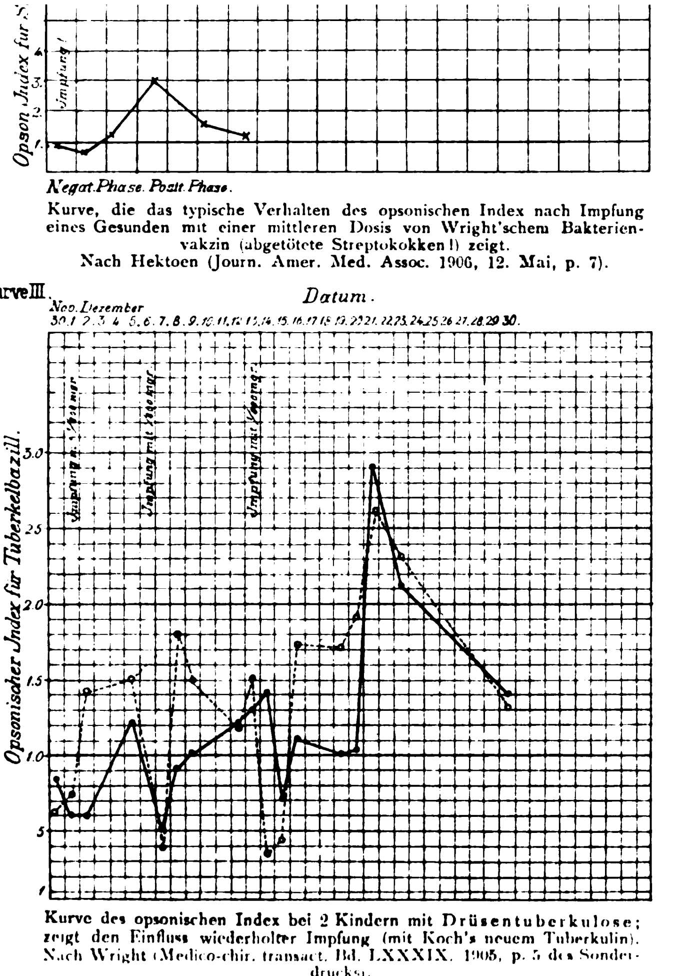
I.

O.

P.

R.

S.



Kurve, die das typische Verhalten des opsonischen Index nach Impfung eines Gesunden mit einer mittleren Dosis von Wright'schem Bakterienvakzin (abgetötete Streptokokken!) zeigt.

Nach Hektoen (Journ. Amer. Med. Assoc. 1906, 12. Mai, p. 7).

Kurve des opsonischen Index bei 2 Kindern mit Drüsentuberkulose; zeigt den Einfluss wiederholter Impfung (mit Koch's neuem Tuberkulin). Nach Wright (Medico-chir. transact. Bd. LXXXIX. 1905, p. 5 des Sonderdrucks).

Opson. Jndex für St.

250 200 150 100 50

normal.

Kurve des opsonischen Index gegenüber Staphylokokken bei chronischer Staphylokokkeninfektion, die mit Staphylokokkenvakzination behandelt wurde. Fall III von Wright (Lancet 1902).

Ausgezogene Linie gibt den Index gegenüber Staph. p. aur. von Fall 1.
Unterbrochene ,, ,, ,, ,, ,, ,, ,, alb. ,, ,, 3.

Kurve V.

Datum.

Oktober November Dez.

26. 27. 28. 29. 30. 31. 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 1.

Opsonischer Jndex gegenüber Gonokokken.

5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 5 0.0

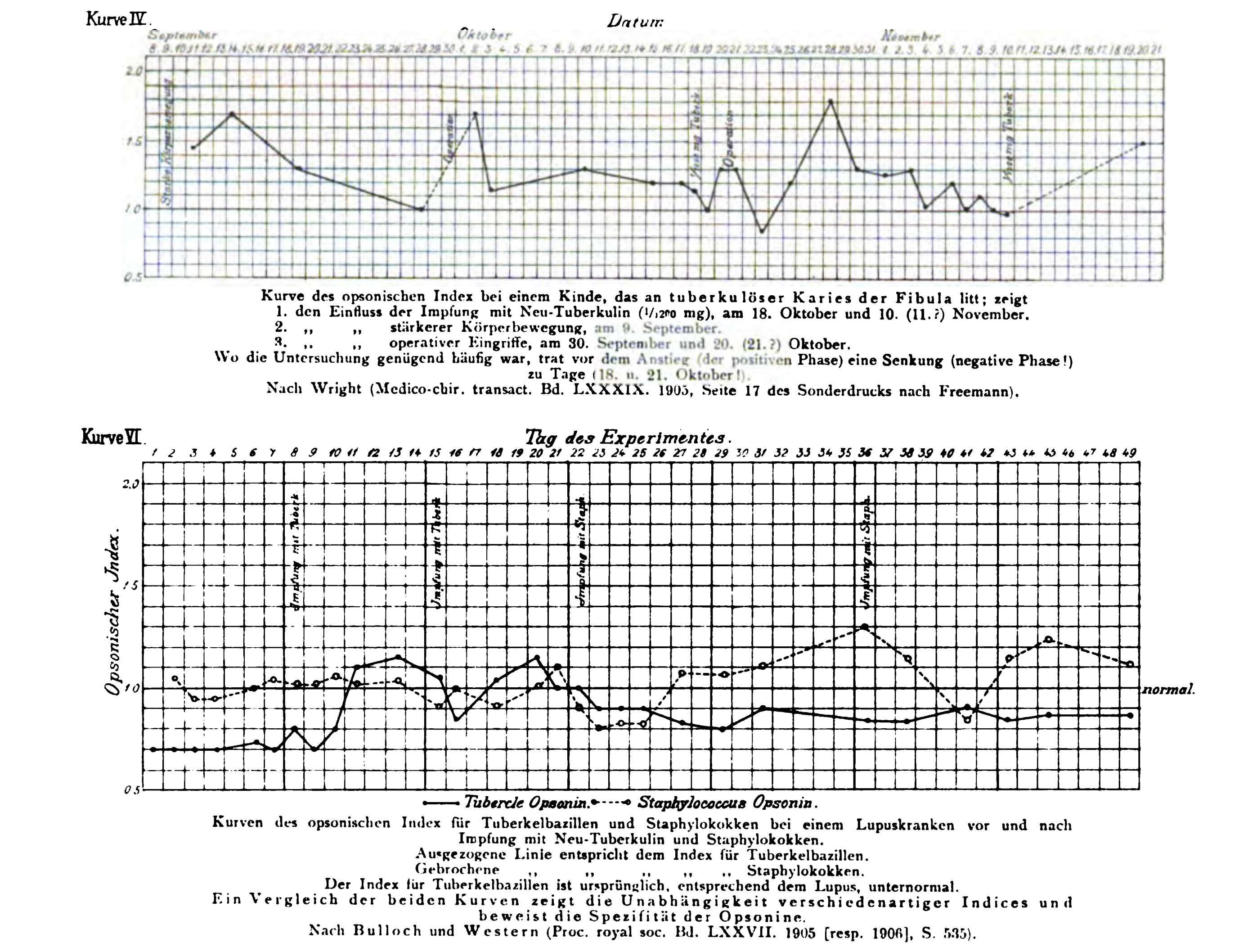
Impfung! Massage. Massage. Massage.

normal.

Kurve des opsonischen Index bei einem Manne mit gonorrhöischer Arthritis; zeigt

1. den Einfluss der Impfung (mit sehr kleiner Dosis)
2. ,, ,, der Massage (am Ort der Erkrankung!)

Nach Wright, Medico-chir. transact. Bd. LXXXIX 1905, p. 18 (des Sonderdrucks. Kurven von Freemann



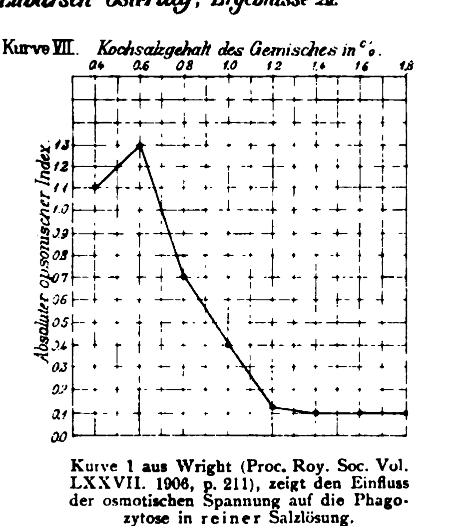
Kurve des opsonischen Index bei einem Kinde, das an tuberkulöser Karies der Fibula litt; zeigt
1. den Einfluss der Impfung mit Neu-Tuberkulin (1/1200 mg), am 18. Oktober und 10. (11.?) November.
2. ,, ,, stärkerer Körperbewegung, am 9. September.
3. ,, ,, operativer Eingriffe, am 30. September und 20. (21.?) Oktober.
Wo die Untersuchung genügend häufig war, trat vor dem Anstieg (der positiven Phase) eine Senkung (negative Phase!) zu Tage (18. u. 21. Oktober!).
Nach Wright (Medico-chir. transact. Bd. LXXXIX. 1905, Seite 17 des Sonderdrucks nach Freemann).

Kurven des opsonischen Index für Tuberkelbazillen und Staphylokokken bei einem Lupuskranken vor und nach Impfung mit Neu-Tuberkulin und Staphylokokken.
Ausgezogene Linie entspricht dem Index für Tuberkelbazillen.
Gebrochene ,, ,, ,, ,, ,, Staphylokokken.
Der Index für Tuberkelbazillen ist ursprünglich, entsprechend dem Lupus, unternormal.
Ein Vergleich der beiden Kurven zeigt die Unabhängigkeit verschiedenartiger Indices und beweist die Spezifität der Opsonine.
Nach Bulloch und Western (Proc. royal soc. Bd. LXXVII. 1905 [resp. 1906], S. 535).

Verlag von J. F. Bergmann, Wiesbaden. Kgl. Univers. Druckerei von H. Stürtz, Würzburg.

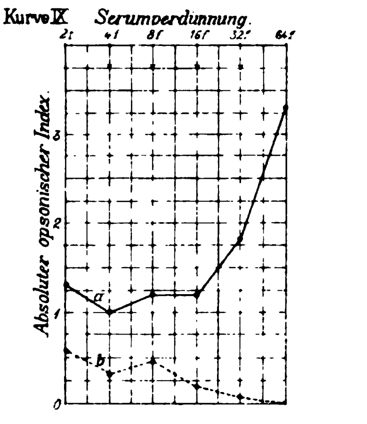


Kurve VII. *Kochsalzgehalt des Gemisches in %.*



Kurve 1 aus Wright (Proc. Roy. Soc. Vol. LXXVII. 1906, p. 211), zeigt den Einfluss der osmotischen Spannung auf die Phagozytose in reiner Salzlösung.

Kurve IX. *Serumverdünnung.*



Kurve 3 aus Wright (l. c. b. Kurve VII), zeigt den Einfluss der osmotischen Spannung auf verdünntes Serum, bezw. den Einfluss der Verdünnung auf Serumgemische verschiedener Spannung:

a) für Gemisch mit 0.7% NaCl
b) „ „ „ 1.0% „

Kurve XI. *Serumverdünnung.*

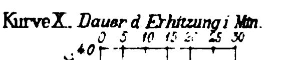
Kurve 5 aus Wright (l. c. b. Kurve VII), zeigt den Einfluss der Konzentration des Opsonins auf den Effekt der Erhitzung (daneben den Einfluss der Verdünnung auf die Phagozytose in nicht erhitztem und erhitztem Immunserum).

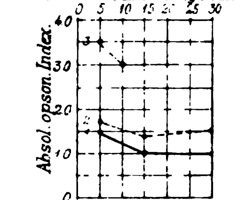
Kurve VIII. *Kochsalzgehalt des Gemisches in %.*

Kurve 2 aus Wright (l. c. bei Kurve VII), zeigt den Einfluss der osmotischen Spannung auf die Phagozyte in serumhaltigen Mischungen.

1. für Normalserum: unverändert,
2. „ „ erhitzt,
3. „ Immunserum: erhitzt.

Kurve X. *Dauer d. Erhitzung i. Min.*





Kurve 4 aus Wright (l. c. b. Kurve VII), zeigt den Einfluss von Höhe und Einwirkungsdauer der Inaktivierungstemperatur

1. für Inaktivier.-Temp. von 50° C.
2. „ „ „ „ 55° C.
3. „ „ „ „ 60° C.

NB. Die höheren Temperaturen weniger wirksam!

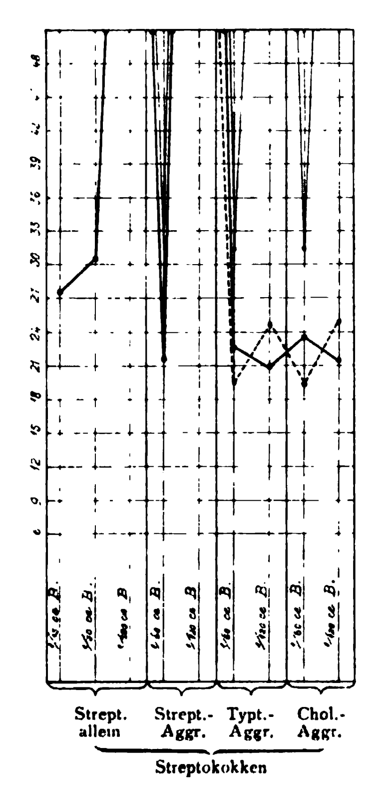
Verlag von J. F. Bergmann, Wiesbaden. Kgl. Univers. Druckerei von H. Stürtz, Würzburg.

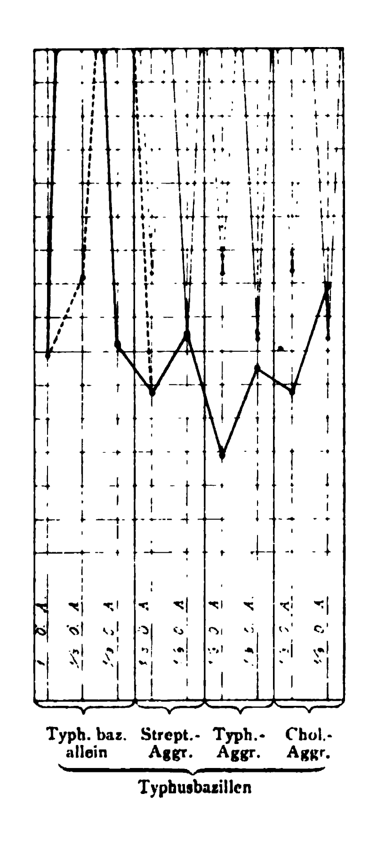


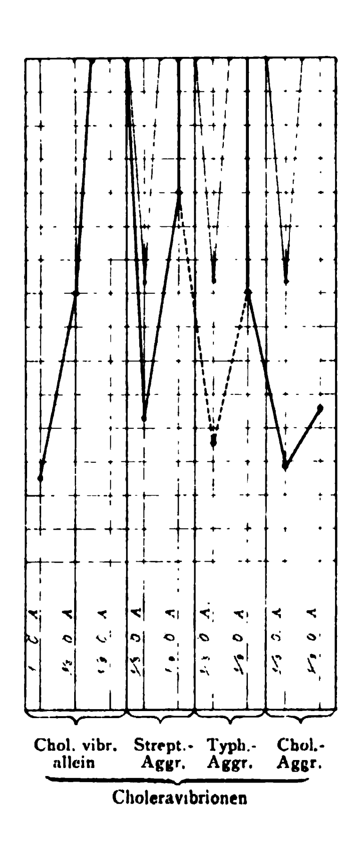


Sauerbeck: Versuch V: Tatsächlicher Ausfall der spezifischen und nicht-spezifischen Wirkung verschiedener Aggressine:

Dauer des Überlebens in Stunden:

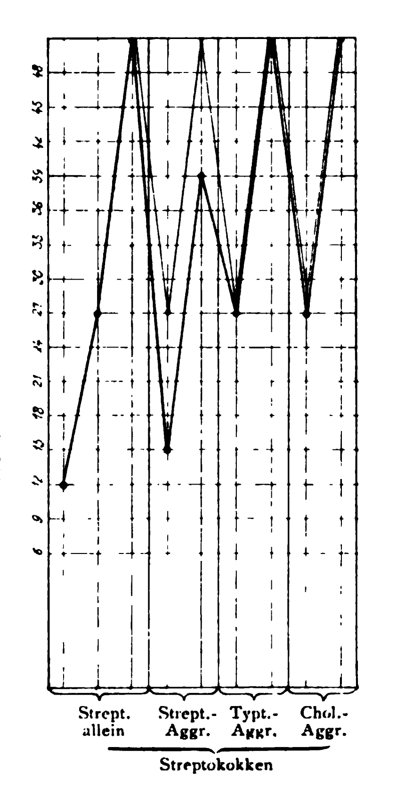


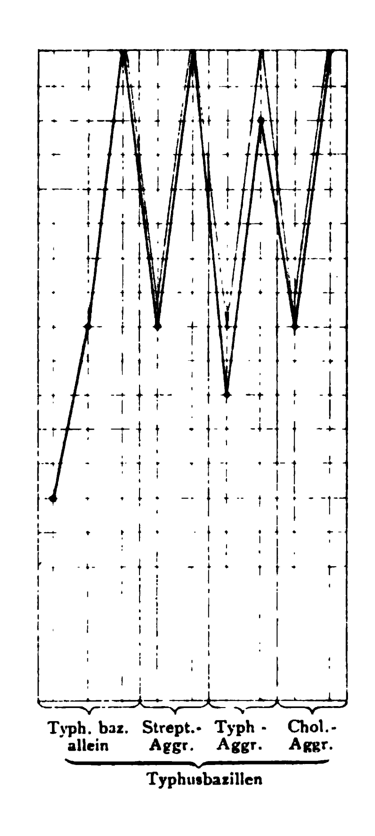


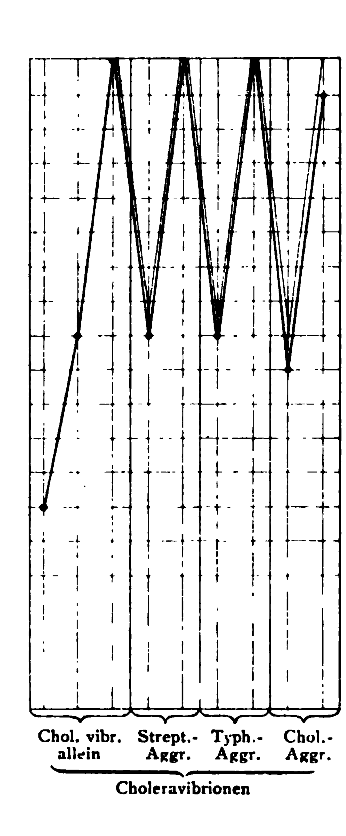


Idealer Verlauf des nachstehenden Versuches unter Voraussetzung der Bail'schen Theorie:

Dauer des Überlebens in Stunden:







Verlag von J. F. Bergmann, Wiesbaden.

Kgl. Univers. Druckerei von H. Stürtz, Würzburg.





